

**SKRIPSI**

**STUDI PENGGUNAAN OBAT ANALGESIK  
PADA PASIEN DIABETIK NEUROPATI DI  
RUMAH SAKIT UNIVERSITAS  
AIRLANGGA (RSUA) SURABAYA**



**NAJWA**

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS  
AIRLANGGA  
DEPARTEMEN FARMASI KLINIS  
SURABAYA**

**2016**

# SKRIPSI

## STUDI PENGGUNAAN OBAT ANALGESIK PADA PASIEN DIABETIK NEUROPATI DI RUMAH SAKIT UNIVERSITAS AIRLANGGA (RSUA) SURABAYA



**NAJWA**

**NIM. 051211131072**

**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS  
AIRLANGGA  
DEPARTEMEN FARMASI KLINIS  
SURABAYA**

**2016**

**LEMBAR PERSETUJUAN  
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul:

**STUDI PENGGUNAAN OBAT ANALGESIK PADA PASIEN  
DIABETIK NEUROPATI DI RUMAH SAKIT UNIVERSITAS  
AIRLANGGA (RSUA) SURABAYA**

untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet, *Digital Library* Perpustakaan Universitas Airlangga atau media lain untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 7 Agustus 2016



Najwa

NIM : 051211131072

**LEMBAR PERNYATAAN  
BUKAN HASIL PLAGIARISME**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Najwa

NIM : 051211131072

Fakultas : Farmasi

dengan ini menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil skripsi/tugas akhir yang saya tulis dengan judul:

**STUDI PENGGUNAAN OBAT ANALGESIK PADA PASIEN  
DIABETIK NEUROPATI DI RUMAH SAKIT UNIVERSITAS  
AIRLANGGA (RSUA) SURABAYA**

adalah benar-benar merupakan hasil karya sendiri. Apabila kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Demikian surat pernyataan ini saya buat untuk dipergunakan sebagaimana semestinya.

Surabaya, 7 Agustus 2016



**NIM : 051211131072**

**Lembar Pengesahan**

**STUDI PENGGUNAAN OBAT ANALGESIK  
PADA PASIEN DIABETIK NEUROPATI DI  
RUMAH SAKIT UNIVERSITAS AIRLANGGA  
(RSUA) SURABAYA**

**SKRIPSI**

**DIBUAT UNTUK MEMENUHI SYARAT MENCAPAI GELAR  
SARJANA FARMASI DI FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS  
AIRLANGGA  
2016**

Oleh :

**NAJWA**

**NIM: 051211131072**

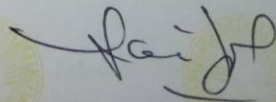
**Disetujui Oleh:**

**Pembimbing Utama**

**Pembimbing Serta**



**Bambang S.Z., S.Si., M.Clin.Pharm., Apt.**  
**NIP. 197205021999031002**



**M. Saiful Ardhi, dr., Sp.S**  
**NIP. 198012072008121001**

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur ke hadirat Allah SWT atas limpahan rahmat, karunia, dan ridho-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **STUDI PENGGUNAAN OBAT ANALGESIK PADA PASIEN DIABETIK NEUROPATI DI RUMAH SAKIT UNIVERSITAS AIRLANGGA (RSUA) SURABAYA** sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Bambang Subakti Zulkarnain, S.Si., M.Clin.Pharm, Apt. selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, bantuan dan perhatiannya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Mohammad Saiful Ardhi, dr., Sp.S selaku dosen pembimbing serta yang telah memberikan bimbingan, bantuan dan perhatiannya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi ini.
3. Dr. Budi Suprpti, Apt., M.Si dan Mahardian Rahmadi, S.Si., M.Sc., PhD., Apt selaku dosen penguji yang telah memberikan kritik dan saran untuk perbaikan skripsi ini.
4. Dr. Retno Sari, M.Sc., Apt selaku dosen wali yang telah memberikan dukungan selama penulis menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi.
5. Prof Dr. Mohammad Nasih, SE., MT., Ak., CMA., selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan dukungan selama pendidikan di Universitas Airlangga.
6. Dr. Umi Athijah, Apt., MS, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga serta seluruh dosen yang telah memberikan ilmu dan arahan selama pendidikan di Fakultas Farmasi.

7. Direktur Rumah Sakit Universitas Airlangga (RSUA) Surabaya beserta staf yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian dan menyelesaikan skripsi ini.
8. Orang tua penulis bapak Umar Achmad Baraja dan ibu Naimah Ahmad Baraja, kakak-kakak penulis Hanif Baraja, Achmad Baraja, Faiz Baraja, adik penulis Mawaddah Baraja, kakak ipar penulis Adlina Baridwan, Amnah Baridwan, keluarga penulis Zainab Baraja, Mahmud Baraja, Farhana As-Sobban serta seluruh keluarga besar Baraja yang telah memberikan cinta, perhatian, dukungan, motivasi serta doa untuk penulis.
9. Teman seperjuangan yang senantiasa memberikan motivasi dan menjadi tempat berbagi cerita suka duka proses pengerjaan skripsi (Robiatul Ainayah M., Ema Liona Amalia, Debby Trianingsih, Dina Ayu F., Tessa Aprilia P., Widya Aisyah P., Yuni Indrawati, Izzatul Hidayah).
10. Teman seperjuangan skripsi Ta'aruf (Robiatul Ainayah M., Anindya Carima, Roisatu Hikmatul A., Sri Puji P.) serta teman seperjuangan RSUA (Rika Nur F., Nia Widyasari, Laily Asmaningsih).
11. Teman-teman kelas D (AMIDA) dan teman-teman seangkatan 2012 (AMOKSILIN) yang telah memberi warna, cerita, suka dan duka selama perjalanan kuliah di Universitas Airlangga.
12. Seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah membantu dalam menyelesaikan skripsi ini

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini sehingga penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun dalam pengembangan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan khususnya bidang kefarmasian.

Penulis





## RINGKASAN

# STUDI PENGGUNAAN OBAT ANALGESIK PADA PASIEN DIABETIK NEUROPATI DI RUMAH SAKIT UNIVERSITAS AIRLANGGA (RSUA) SURABAYA

Najwa

Diabetik neuropati merupakan salah satu bentuk komplikasi kronik diabetes melitus disamping retinopati, nefropati, kardiomiopati, vaskulopati, dermatopati, dan ensefalopati. Di Indonesia, persentase komplikasi tertinggi diabetes melitus di RSUP Dr. Cipto Mangokusumo Jakarta (RSCM) pada tahun 2011 adalah neuropati yang dialami oleh 54% pasien diabetes melitus diikuti retinopati sebesar 33,40% dan proteinuria sebesar 26,50%. Gejala klinik diabetik neuropati diantaranya mati rasa, kesemutan, rasa terbakar, sensasi "*electric shock*", nyeri, atau hipersensitivitas terhadap sentuhan. Diabetik neuropati terus memberikan tantangan terapeutik sebagaimana patofisiologinya yang belum sepenuhnya dipahami serta efektivitas pereda nyeri yang kurang memuaskan. Terapi farmakologi yang dapat dilakukan diantaranya mengontrol kadar glukosa darah secara ketat dan terapi simptomatis nyeri.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pola penggunaan analgesik meliputi jenis obat, kombinasi obat, dosis, rute pemberian, waktu pemberian, frekuensi penggunaan, mengkaji DRPs (*Drug Related Problems*) meliputi efek samping dan interaksi obat serta *outcome* terapi analgesik yang diberikan pada pasien diabetik neuropati. Penelitian ini bersifat observasional, dilakukan secara prospektif dengan analisa deskriptif pada pasien diabetik neuropati yang menerima terapi analgesik di Poli Saraf dan Poli Penyakit Dalam Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya pada periode 3 Maret sampai 28 Juni 2016 dengan instrumenn penelitian Dokumen Medik Kesehatan (DMK) dan kuesioner penelitian.

Berdasarkan hasil penelitian dari 62 pasien diabetik neuropati yang menerima terapi analgesik, jenis analgesik yang diberikan adalah

analgesik tunggal (74,19%) dan analgesik kombinasi (25,81%). Analgesik tunggal yang paling sering digunakan adalah amitriptilin (56,25%) dan gabapentin (23,19%). Sedangkan kombinasi analgesik yang paling sering digunakan adalah amitriptilin+meloksikam (50%) dan amitriptilin+natrium diklofenak (18,75%). Dosis analgesik yang digunakan adalah sebagai berikut: amitriptilin 1x6,25 mg/hari, 1x8,33 mg/hari, 1x12,5 mg/hari, 1x25 mg/hari, 2x25 mg/hari, 3x25 mg/hari, 37,5 mg/hari; gabapentin 2x100 mg/hari, 2x150 mg/hari, 1x300 mg/hari, 2x300 mg/hari; meloksikam 1x7,5 mg/hari, 2x7,5 mg/hari, 1x15 mg/hari; natrium diklofenak 2x25 mg, 2x50 mg; asam mefenamat 1x500 mg, 2x500 mg; karbamazepin 3x200 mg/hari; asetaminofen 3x500 mg/hari; ibuprofen 2x400/hari.

*Outcome* terapi yang diperoleh berdasarkan data dari 39 pasien yang menerima terapi analgesik tunggal, sebanyak 33 pasien mengalami perbaikan gejala, sedangkan dari 13 pasien yang menerima terapi analgesik kombinasi sebanyak 11 pasien mengalami perbaikan gejala. Selain adanya perbaikan gejala, perbaikan kualitas tidur juga dirasakan oleh beberapa pasien yang menerima terapi amitriptilin dan gabapentin. DRPs yang ditemui pada penelitian ini adalah adanya efek samping aktual obat analgesik dan interaksi obat potensial yang signifikan ditemukan pada penggunaan amitriptilin bersamaan dengan diazepam, amitriptilin dengan sukralfat, dan NSAIDs dengan aspirin dosis rendah.

## ABSTRACT

# DRUG UTILIZATION STUDY OF ANALGESIC IN DIABETIC NEUROPATHY PATIENTS AT RUMAH SAKIT UNIVERSITAS AIRLANGGA (RSUA) SURABAYA

Najwa

**Background:** Painful diabetic neuropathy is one of the most troublesome complication of DM. Diabetic neuropathy continues to provide a therapeutic challenge as its pathophysiology is not completely understood and the effectiveness of pain relief is unsatisfactory. Pharmacological therapy including tight blood glucose control and symptomatic treatment of pain.

**Objectives:** To assess the pattern of analgesics in diabetic neuropathy patients including type, combination, route, dose, frequency, time of usage, analyse its therapeutic outcome and the drug related problems (DRPs) including side effects and drug-drug interaction.

**Methods:** Observational prospective study of diabetic neuropathy's outpatient conducted between 3<sup>rd</sup> March 2016 and 28<sup>th</sup> June 2016.

**Results:** Based on 62 patients, type of analgesic therapy given were monotherapy (74.19%) and combination (25.81%). The most frequently used of monotherapy were amitriptyline (56.25%) and gabapentin (23.19%) while the combination were amitriptyline+meloxicam (50%) and amitriptyline+diclofenac sodium (18.75%). Dosage of analgesics used: amitriptyline 6,25-75 mg/day, gabapentin 200-300 mg/day, meloxicam 7,5-15 mg/day; diclofenac sodium 50-100 mg/day; mefenamic acid 500-1000 mg/day; carbamazepine 600 mg/day; acetaminophen 1500 mg/day; ibuprofen 800/day in divided doses. Among 52 patients, 44 patients experiencing improvement of therapeutic outcomes. The DRPs found were the actual side effects of analgesics and potentially significant drug-drug interaction in the use of amitriptyline with diazepam, amitriptyline with sucralfate, and NSAIDs with low-dose aspirin.

**Conclusions:** Painful diabetic neuropathy is the most troublesome complication of DM. Analgesics commonly used to treat painful diabetic neuropathy namely amitryptiline, gabapentin, carbamazepine, meloxicam, diclofenac sodium, mefenamic acid, acetaminophen, and ibuprofen used either as monotherapy or combination. The dosage regimentations, therapeutic outcomes, and DRPs can vary individually.

Keywords: Analgesics, Diabetic Neuropathy, Painful Diabetic Neuropathy



## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI ILMIAH .....	ii
HALAMAN PERNYATAAN BUKAN HASIL PLAGIARISME .....	iii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iv
HALAMAN KATA PENGANTAR.....	v
HALAMAN RINGKASAN .....	viii
HALAMAN ABSTRAK .....	x
DAFTAR ISI .....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR TABEL .....	xix
DAFTAR LAMPIRAN .....	xx
DAFTAR SINGKATAN .....	xxi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	7
1.3 Tujuan Penelitian.....	7
1.3.1 Tujuan Umum.....	7
1.3.2 Tujuan Khusus.....	7
1.4 Manfaat.....	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	9
2.1 Diabetes Melitus .....	9
2.1.1 Definisi .....	9
2.1.2 Epidemiologi .....	9
2.1.3 Klasifikasi .....	10
2.1.4 Faktor Resiko.....	10
2.1.5 Etiologi dan Patogenesis.....	11

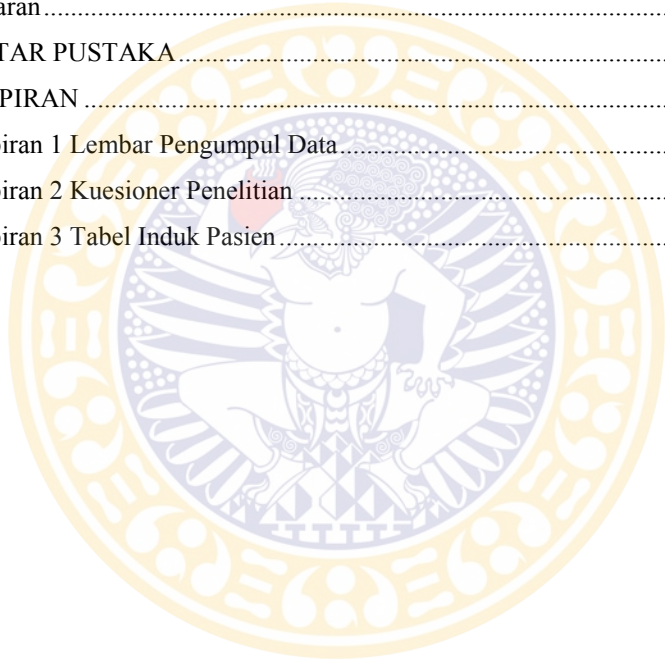
2.1.6 Patofisiologi.....	12
2.1.7 Manifestasi Klinik .....	13
2.1.8 Diagnosis .....	14
2.1.9 Komplikasi.....	14
2.2 Diabetik Neuropati .....	15
2.2.1 Definisi .....	15
2.2.2 Epidemiologi .....	15
2.2.3 Faktor Resiko.....	16
2.2.4 Etiologi dan Patogenesis.....	16
2.2.5 Patofisiologi .....	17
2.2.5.1 Hiperglikemia.....	17
2.2.5.2 Dislipidemia .....	18
2.2.5.3 Gangguan Sinyal Insulin .....	19
2.2.6 Klasifikasi .....	21
2.2.6.1 <i>Distal symmetrical sensori-motor polyneuropathy</i>	
.....	21
2.2.6.2 <i>Autonomic neuropathy</i> .....	22
2.2.6.3 <i>Proximal motor neuropathy (Amyotrophy)</i> .....	23
2.2.6.4 <i>Focal neuropathies</i> atau <i>mono-neuropathies</i> .....	23
2.2.7 Diagnosis .....	24
2.2.7.1 Diagnosis Neuropati Sensorimotor .....	24
2.2.7.2 Diagnosis Neuropati Otonom .....	25
2.3 Terapi Nyeri pada Diabetik Neuropati.....	25
2.3.1 Terapi Farmakologi Nyeri Diabetik Neuropati.....	26
2.3.1.1 Antikonvulsan .....	26
2.3.1.2 Antidepresan .....	31
2.3.1.3 Opioid.....	35
2.3.1.4 Topikal .....	39
2.3.1.5 <i>Nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i> .....	43

2.4 Nyeri Neuropati .....	44
2.4.1 Definisi .....	44
2.4.2 Klasifikasi .....	44
2.4.2.1 Klasifikasi nyeri neuropatik berdasarkan anatomi dan penyakit yang mendasari .....	44
2.4.2.2 Klasifikasi nyeri neuropati berdasarkan waktu .....	46
2.4.2.3 Klasifikasi nyeri neuropati berdasarkan intensitas .....	46
2.4.3 Patofisiologi .....	46
2.4.4 Manifestasi Klinis .....	47
2.4.5 Diagnosis dan <i>Assessment</i> .....	47
2.4.5.1 Wawancara dan Kuisione .....	48
2.4.5.2 Intensitas Nyeri .....	50
2.4.5.3 Penilaian Komorbiditas .....	52
2.4.5.4 Pemeriksaan Neurologis .....	52
2.4.5.5 Pemeriksaan Penunjang .....	53
2.4.6 Pertimbangan Terapi Nyeri Neuropati .....	55
2.4.7 <i>Outcome</i> Terapi .....	55
2.5 <i>Drug Utilization Studies</i> (DUS) .....	58
2.5.1 Definisi DUS .....	58
2.5.2 Cakupan DUS .....	58
2.5.3 Tipe Informasi Penggunaan Obat .....	59
2.5.4 Tipe DUS .....	60
2.5.4.1 DUS Kualitatif .....	60
2.5.4.2 DUS Kuantitatif .....	61
2.5.5 Rancangan Penelitian .....	61
2.5.6 Identifikasi Obat .....	62
2.5.7 Rancangan Lembar Pengumpul Data .....	62
2.6 <i>Drug Related Problems</i> (DRPs) .....	63

2.6.1 Definisi DRP .....	63
2.6.2 Klasifikasi DRP .....	63
<b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL.....</b>	<b>67</b>
3.1 Uraian Kerangka Konseptual.....	67
3.2 Skema Kerangka Konseptual.....	71
<b>BAB VII METODE PENELITIAN .....</b>	<b>72</b>
4.1 Rancangan Penelitian.....	72
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	72
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	72
4.3.1 Populasi Penelitian .....	73
4.3.2 Sampel Penelitian .....	73
4.3.3 Perkiraan Besar Sampel.....	73
4.4 Instrumen Penelitian .....	73
4.5 Definisi Operasional Parameter Penelitian .....	73
4.6 Tahapan Pengumpulan Data .....	74
4.7 Analisis Data.....	75
4.8 Skema Kerangka Operasional.....	76
<b>BAB V HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>77</b>
5.1 Demografi Pasien .....	77
5.1.1 Jenis Kelamin .....	77
5.1.2 Usia.....	77
5.1.3 Onset Diabetik Neuropati .....	78
5.2 Profil Subjek Pasien.....	79
5.2.1 Manifestasi Klinis/Keluhan .....	79
5.2.2 Riwayat Penyakit.....	81
5.3 Profil Penggunaan Analgesik .....	83
5.3.1 Jenis Analgesik.....	83
5.3.2 Profil Pemberian Analgesik.....	84
5.3.3 Regimen Dosis.....	87



5.4 <i>Outcome</i> Terapi .....	88
5.5 Analisa <i>Drug Related Problems</i> (DRPs) .....	90
5.5.1 Efek Samping Obat Analgesik .....	90
5.5.2 Interaksi Obat Analgesik dengan Obat Lain.....	91
BAB VI PEMBAHASAN .....	93
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	104
7.1 Kesimpulan.....	104
7.2 Saran.....	105
DAFTAR PUSTAKA .....	106
LAMPIRAN .....	121
Lampiran 1 Lembar Pengumpul Data.....	121
Lampiran 2 Kuesioner Penelitian .....	122
Lampiran 3 Tabel Induk Pasien.....	124



## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
2.1 Mekanisme terjadinya diabetik neuropati .....	20
2.2 Struktur Pregabalin .....	29
2.3 Struktur Gabapentin .....	30
2.4 Struktur <i>Carbamazepine</i> .....	31
2.5 Struktur <i>Duloxetine</i> HCl .....	33
2.6 Struktur <i>Venlafaxine</i> HCl .....	34
2.7 Struktur Amitriptyline HCl .....	35
2.8 Struktur Tramadol HCl .....	36
2.9 Struktur <i>Morphine Sulfate</i> .....	37
2.10 Struktur <i>Oxycodone</i> HCl.....	38
2.11 Struktur <i>Dextromethorphan</i> HBr.....	39
2.12 <i>ID Pain Screening Questionnaire</i> .....	50
2.13 <i>Visual Analog Scale (VAS)</i> .....	51
2.14 <i>Numeric Pain Scale (NPS)</i> .....	51
2.15 <i>Wong-Baker Pain Scale</i> .....	52
2.16 Contoh penerapan ECHO untuk <i>outcome</i> terapi nyeri.....	57
3.1 Skema Kerangka Konseptual.....	71
4.1 Skema Kerangka Operasional.....	76
5.1 Distribusi Pasien Diabetik Neuropati yang Menerima Terapi Analgesik Berdasarkan Jenis Kelamin .....	80
5.2 Distribusi Pasien Diabetik Neuropati yang Menerima Terapi Analgesik Berdasarkan Gejala atau Keluhan yang Dialami .....	80
5.3 Distribusi Pasien Diabetik Neuropati yang Menerima Terapi Analgesik Berdasarkan Jenis Analgesik .....	83
5.4 Distribusi Jenis Pemberian Analgesik yang Diterima Pasien Diabetik Neuropati .....	84

5.5 Distribusi Jenis Analgesik Tunggal yang Diterima Pasien Diabetik  
Neuropati .....85

5.6 Distribusi Jenis Analgesik Kombinasi yang Diterima Pasien Diabetik  
Neuropati .....86



## DAFTAR TABEL

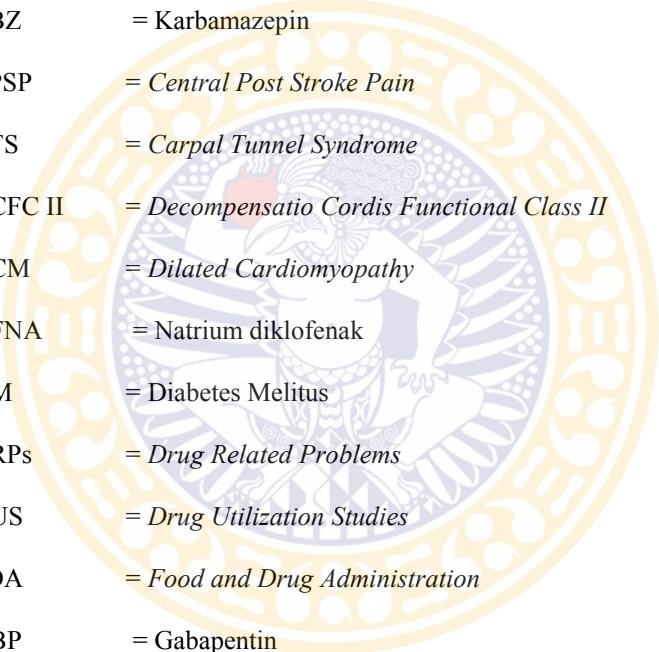
<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
II.1 Klasifikasi Diabetik Neuropati.....	21
II.2 Gejala dan tanda-tanda <i>autonomic neuropathy</i> .....	22
II.3 Manajemen awal terapi simptomatik neuropati .....	26
II.4 Penyesuaian dosis pregabalin pada pasien dengan gangguan fungsi renal .....	28
II.5 Pedoman terapi diabetik neuropati .....	42
II.6 Dosis dan frekuensi pemberian analgesik adjuvant untuk nyeri neuropati.....	42
II.7 Obat-obatan antiinflamasi non steroid yang paling sering digunakan .....	43
II.8 Klasifikasi nyeri neuropatik berdasarkan anatomi dan penyakit.....	44
II.9 Klasifikasi DRP menurut PCNE versi 6.2 tahun 2010.....	66
V.1 Distribusi Pasien Diabetik Neuropati yang Menerima Terapi Analgesik Berdasarkan Usia .....	78
V.2 Usia Onset DM dan Usia Onset Diabetik Neuropati Berdasarkan Jenis Kelamin .....	79
V.3 Riwayat Pasien Diabetik Neuropati .....	81
V.4 Regimen Dosis Analgesik yang Diterima Pasien Diabetik Neuropati .....	87
V.5 <i>Outcome</i> Terapi Pasien Diabetik Neuropati Setelah Menerima Terapi Analgesik Tunggal .....	88
V.6 <i>Outcome</i> Terapi Pasien Diabetik Neuropati Setelah Menerima Terapi Analgesik Kombinasi .....	89
V.7 Efek Samping Aktual Analgesik yang Dialami Pasien Diabetik Neuropati.....	90
V.8 Interaksi Potensial Obat Analgesik dengan Obat Lain .....	91

**DAFTAR LAMPIRAN**

<b>Lampiran</b>	<b>Halaman</b>
1 Lembar Pengumpul Data .....	121
2 Kuesioner Penelitian.....	122
3 Tabel Induk Pasien .....	124



**DAFTAR SINGKATAN**



AAN	= <i>American Academy of Neurology</i>
ACE	= Asetaminofen
AMT	= Amitriptilin
CAD	= <i>Coronary Arthery Disease</i>
CBZ	= Karbamazepin
CPSP	= <i>Central Post Stroke Pain</i>
CTS	= <i>Carpal Tunnel Syndrome</i>
DCFC II	= <i>Decompensatio Cordis Functional Class II</i>
DCM	= <i>Dilated Cardiomyopathy</i>
DFNA	= Natrium diklofenak
DM	= Diabetes Melitus
DRPs	= <i>Drug Related Problems</i>
DUS	= <i>Drug Utilization Studies</i>
FDA	= <i>Food and Drug Administration</i>
GBP	= Gabapentin
HHD	= <i>Hypertensive Heart Disease</i>
HHF	= <i>Hospitalized Heart Failure</i>
HNP	= <i>Hernia Nukleus Pulposus</i>
LPD	= Lembar Pengumpul Data
MFA	= Asam Mefenamat



MLX	= Meloksikam
NMDA	= <i>N-methyl-d-aspartate</i>
NSADIs	= <i>Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs</i>
OMI	= <i>Ongoing Myocardial Ischemia</i>
PCI	= <i>Percutaneous Coronary Intervention</i>
PERDOSSI	= Persatuan Dokter Spesialis Saraf Indonesia
PJK	= Penyakit Jantung Koroner
RCTs	= <i>Randomized Controlled Trials</i>
RMK	= Rekam Medik Kesehatan
RSUA	= Rumah Sakit Universitas Airlangga
SNRIs	= <i>Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors</i>
SSRIs	= <i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>
TCAs	= Antidepresan trisiklik
VAS	= <i>Visual Analog Scale</i>

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Diabetik neuropati merupakan salah satu bentuk komplikasi kronik diabetes melitus yang paling umum dan paling bermasalah di samping retinopati, nefropati, kardiomiopati, vaskulopati, dermatopati, dan ensefalopati (Balakumar *et al.*, 2009). Diabetik neuropati juga merupakan penyebab tertinggi morbiditas yang berujung pada beban ekonomi terbesar perawatan diabetes melitus (Vinik *et al.*, 1995; Holzer *et al.*, 1998).

Di negara berkembang diabetik neuropati merupakan komplikasi diabetes tertinggi dan merupakan penyebab 50% - 75% amputasi *non traumatic* (Holzer *et al.*, 1998; Caputo *et al.*, 1994). Berdasarkan *National Diabetes Statistics Report* tahun 2014 dari *Centers for Disease Control and Prevention*, 29 juta warga Amerika atau sekitar 9,3% dari populasi Amerika Serikat mengidap diabetes (CDC, 2015). Data epidemiologi menunjukkan bahwa prevalensi neuropati sebesar 30% pada pasien diabetes rawat inap dan 20% pada pasien rawat jalan (Vinik *et al.*, 2000). Sebanyak 7-10% pasien yang baru terdiagnosa diabetes mengidap neuropati, angka ini terus meningkat sampai pada 50% pasien dengan penyakit kronis (dengan durasi lebih dari 25 tahun) (Bansal *et al.*, 2006).

Di Indonesia, persentase komplikasi tertinggi diabetes melitus di RSUP Dr. Cipto Mangokusumo Jakarta (RSCM) pada tahun 2011 adalah neuropati yang dialami oleh 54% pasien diabetes melitus diikuti retinopati sebesar 33,40% dan proteinuria sebesar 26,50% (Kemenkes RI, 2014).



Diabetik neuropati didefinisikan sebagai adanya gejala atau tanda-tanda disfungsi saraf perifer pada penderita diabetes setelah mengesampingkan penyebab-penyebab lainnya seperti faktor herediter, trauma, kompresi, metabolik, toksin, nutrisi, infeksi, *immune mediated*, neoplastik dan penyakit sistemik sekunder lainnya (Vinik *et al.*, 2008). Diabetik neuropati dapat terjadi pada diabetes melitus tipe 1 maupun diabetes melitus tipe 2 dengan frekuensi yang mirip serta dapat terdeteksi pada saat diagnosis awal diabetes melitus tipe 2 (Partanen *et al.*, 1995).

Diabetik neuropati merupakan kumpulan gejala klinik yang mempengaruhi sistem saraf, baik tunggal maupun kombinasi dan dapat terjadi secara tiba-tiba, tidak terdeteksi, dengan gejala klinik dan tanda-tanda yang tidak spesifik namun berbahaya (Herman dan Kennedy, 2005). Gejala klinik diabetik neuropati sangat bervariasi. Gejala sensorik diabetik neuropati dapat berbentuk negatif maupun positif. Gejala negatif meliputi mati rasa, yang dideskripsikan pasien seperti perasaan memakai sarung tangan atau kaus kaki. Gejala sensorik positif meliputi kesemutan, rasa terbakar, sensasi "*electric shock*", nyeri, atau hipersensitivitas terhadap sentuhan (Tsfaye dan Selvarajah, 2012).

Diabetik neuropati terus memberikan tantangan terapeutik sebagaimana patofisiologinya yang belum sepenuhnya dipahami serta efektivitas pereda nyeri yang kurang memuaskan. Terapi farmakologi selain mengontrol kadar glukosa darah secara ketat adalah terapi simptomatis (Boyle *et al.*, 2012). Berbagai jenis obat yang digunakan secara tunggal maupun kombinasi telah menunjukkan penurunan yang bermakna pada nyeri neuropati dibandingkan dengan plasebo pada *randomized controlled trials* (RCTs). Namun pereda nyeri tetap tidak memadai pada beberapa pasien (Singleton dan Smith, 2012). Pada beberapa studi klinis, terapi simptomatis dinyatakan berhasil jika pasien

mengalami penurunan tingkat nyeri sebesar 50% (Huizinga dan Peltier, 2007; Tanenberg, 2014; Moore *et al.*, 2014) dan disertai beberapa efek menguntungkan tambahan seperti perbaikan pola tidur, penurunan depresi dan peningkatan kualitas hidup (Moore *et al.*, 2014). Sedangkan pada studi klinis yang lain, penurunan intensitas nyeri sebesar 30% dianggap sebagai penurunan nyeri yang “bermakna” pada pasien dengan diabetik neuropati (Dworkin *et al.*, 2003; Farra *et al.*, 2001). Dengan demikian, manajemen keadaan ini pada dasarnya adalah dengan mengesampingkan penyebab lain dari nyeri neuropati, perbaikan kontrol kadar glukosa darah sebagai terapi profilaksis, serta penggunaan obat-obatan untuk meredakan nyeri (Snedecor *et al.*, 2014).

Beberapa pedoman terapi telah merekomendasikan penggunaan terapi farmakologi yang telah disetujui dan *off-label* untuk mengurangi nyeri dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Terapi tersebut meliputi golongan antidepresan, antikonvulsan, analgesik, dan obat-obatan topikal (Bril *et al.*, 2011; Argoff *et al.*, 2006; Tan *et al.*, 2010).

*American Academy of Neurology* (AAN) merekomendasikan pregabalin sebagai terapi lini pertama. Pedoman lainnya seperti dari *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) menyarankan terapi meliputi *venlafaxine*, *duloxetine*, amitriptilin, gabapentin, valproat, opioid (*morphine sulfate*, tramadol, dan *oxycodone CR*) serta *capsaicin* topikal (Argoff *et al.*, 2006).

Beberapa studi mengemukakan bahwa diabetik neuropati berkaitan erat dengan ketidakseimbangan *release* norepinefrin dan serotonin pada neuron (Sultan *et al.*, 2008). Oleh karena itu, *serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors* (SNRIs), seperti *duloxetine* dan *venlafaxine*, merupakan antidepresan yang dapat digunakan untuk terapi diabetik neuropati (Lindsay *et al.*, 2010). Antidepresan trisiklik (TCAs)

seperti amitriptilin and nortriptilin juga telah menunjukkan efek terapi pada beberapa pasien diabetik neuropati (Saarto dan Wiffen, 2007) dan telah digunakan sebagai terapi lini pertama dalam beberapa pedoman terapi (Boulton, 2005). Namun penggunaan TCAs memiliki kekurangan yaitu tingginya frekuensi dan keparahan efek samping yang ditimbulkan, meliputi sedasi, aritmia, dan hipotensi postural (Boulton, 2005). Secara umum, SNRIs lebih dapat ditolerir dibandingkan dengan TCAs (Lindsay *et al.*, 2010).

*Duloxetine* yang merupakan SNRIs adalah obat pertama yang disetujui untuk terapi nyeri neuropati pada pasien dengan diabetik neuropati. *Duloxetine* juga diindikasikan untuk mengatasi depresi, kecemasan, fibromyalgia, atau nyeri muskuloskeletal kronik (Cymbalta (*duloxetine*) *prescribing information*, 2014). Blokade *reuptake* norepinefrin diketahui memiliki efek yang bermakna pada penurunan nyeri neuropati (Max *et al.*, 1991). Dosis *duloxetine* yang ditetapkan untuk pasien diabetik neuropati adalah 60-120 mg per hari. Sedangkan untuk pasien diabetes melitus dengan komplikasi penyakit ginjal, maka terapi *duloxetine* dapat diawali dengan dosis rendah dan diikuti dengan peningkatan dosis secara bertahap (Cymbalta (*duloxetine*) *prescribing information*, 2014).

Pregabalin adalah derivat struktural *gamma-aminobutyric acid* (GABA) (Lyrica (pregabalin) *prescribing information*, 2013) dan merupakan penghambat primer neurotransmitter pada sistem saraf pusat (Mihic dan Harris,1997). Struktur pregabalin mirip dengan struktur obat antiepilepsi gabapentin. Pregabalin dan gabapentin memiliki *site of action* yang sama yaitu alpha2-delta (Taylor *et al.*, 2007). Terapi gabapentin dapat digunakan sebagai alternatif terapi pregabalin karena harganya yang lebih murah dibandingkan dengan pregabalin (Argoff *et al.*,2006 ; Tan *et*

*al.*,2010). Dosis maksimum pregabalin yang direkomendasikan adalah 100 mg sebanyak tiga kali sehari (300 mg per hari) pada pasien dengan klirens kreatinin 60 mL/menit. Terapi dengan dosis lebih tinggi dari 300 mg perhari tidak direkomendasikan karena dapat menyebabkan efek samping yaitu ketergantungan dosis. Penyesuaian dosis perlu dilakukan untuk pasien yang mengalami penurunan fungsi ginjal (GFR kurang dari 60 mL/menit) (Lyrica (pregabalin) *prescribing information*, 2013). Beberapa studi klinik mengemukakan bahwa gabapentin dan pregabalin memiliki efek analgesik yang lebih baik dibandingkan TCAs dan opioid (Gilron dan Flatters, 2006) serta efek sampingnya lebih dapat ditoleransi (Freeman *et al.*, 2009).

Berdasarkan pedoman AAN, *valproate sodium* dikategorikan sebagai “*probably effective*” pada terapi diabetik neuropati. Dosis *off-label* yang direkomendasikan berkisar antara 500 sampai 1.200 mg per hari (AAN, 2011). Namun, *valproate sodium* bersifat teratogenik dan harus dihindari pada wanita yang sedang hamil atau berpotensi hamil yang mengidap diabetes melitus. Selain itu, efek samping yang ditimbulkan seperti memperburuknya kontrol glukosa dalam darah dan peningkatan berat badan menyebabkan *valproate sodium* jarang digunakan sebagai pilihan terapi awal pada nyeri diabetik neuropati perifer (Bril *et al.*, 2011; AAN, 2011).

Obat-obatan opioid dapat menyebabkan *rebound headaches* dan penggunaan kroniknya dapat menyebabkan toleransi, peningkatan dosis secara terus-menerus, serta *hyperalgesia* (Chang *et al.*, 2007; Ballantyne dan Shin, 2008). Oleh karena itu, penggunaan opioid untuk terapi nyeri diabetik neuropati masih kontroversial (Simmons dan Feldman, 2000). Akan tetapi, monoterapi opioid dapat digunakan sebagai pilihan terakhir

jika pasien tidak mendapatkan efek penurunan nyeri dengan terapi lain (Saarto dan Wiffen, 2007).

*Capsaicin* adalah suatu alkaloid yang diperoleh dari cabai yang dapat menurunkan kepekaan saraf sensoris aferen sehingga dapat meredakan nyeri. Penggunaan topikal *capsaicin* dapat menyebabkan rasa terbakar, perih, dan eritema pada beberapa pasien (Zin *et al.*, 2008). Menurut pedoman AAN, *capsaicin* topikal dapat dipertimbangkan untuk terapi nyeri pada pasien dengan diabetik neuropati (AAN, 2011). Namun kekurangannya adalah harus diaplikasikan tiga sampai empat kali sehari selama empat bulan untuk mencapai efek terapi yang optimal (Zin *et al.*, 2008). Selain itu, banyak pasien yang tidak dapat mentoleransi efek samping dari *capsaicin* topikal, terutama rasa terbakar bila kontak dengan air hangat atau air panas dan pada cuaca panas. Pedoman terapi dari AAN merekomendasikan dosis *capsaicin* topikal sebesar 0.075% dan diaplikasikan empat kali sehari pada pasien dengan diabetik neuropati (AAN, 2011).

*Nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) atau obat-obatan antiinflamasi non steroid sering digunakan sebagai pereda nyeri jangka pendek pada pasien penderita diabetik neuropati yang disertai nyeri muskuloskeletal dan neuroartropati (PERDOSSI, 2011). Dalam suatu studi terkontrol, penggunaan NSAIDs terbukti efektif bila dibandingkan dengan plasebo namun penggunaannya belum sepenuhnya dievaluasi. Hal ini disebabkan oleh NSAIDs berpotensi pada perdarahan gastrointestinal dan dapat memperparah disfungsi renal pada pasien dengan diabetes melitus (Javed *et al.*, 2014).

Banyaknya terapi farmakologi yang berbeda untuk nyeri neuropati menyebabkan interpretasi data pada efektivitas dan keamanan menjadi sangat kompleks. Evaluasi terapi sangat dibutuhkan untuk

mendapatkan pertimbangan terbaik pada pemilihan terapi, ditinjau dari penurunan tingkat nyeri, manfaat, serta resiko yang dapat ditimbulkan. Oleh karena itu, diperlukan adanya suatu penelitian dan pengkajian tentang penggunaan analgesik pada diabetik neuropati sehingga dapat diperoleh suatu pedoman penggunaan analgesik yang tepat indikasi, tepat dosis dan cara penggunaannya, efektif dalam meredakan nyeri dengan efek samping yang dapat ditoleransi, serta biaya yang terjangkau.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pola penggunaan dan *outcome* terapi analgesik pada pasien diabetik neuropati di Rumah Sakit Universitas Airlangga (RSUA) Surabaya?

## 1.3 Tujuan

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengkaji pola penggunaan dan *outcome* terapi analgesik pada pasien diabetik neuropati.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengkaji penggunaan jenis obat, kombinasi obat, dosis, rute pemberian, waktu pemberian, frekuensi penggunaan terapi analgesik yang diberikan pada pasien diabetik neuropati.
2. Mengkaji *outcome* terapi analgesik serta DRPs (*Drug Related Problems*) meliputi efek samping dan interaksi obat analgesik pada pasien diabetik neuropati.

#### 1.4 Manfaat

Bagi akademisi, penelitian ini dapat memberikan pengetahuan tentang terapi analgesik pada pasien diabetik neuropati sehingga dapat digunakan sebagai sumber informasi pada pendidikan lanjutan. Bagi klinisi dan rumah sakit, penelitian ini memberikan umpan balik hasil terapi dalam pemberian terapi analgesik pada pasien diabetik neuropati.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Diabetes Melitus

##### 2.1.1 Definisi

Diabetes Melitus (DM) merupakan salah satu kelompok penyakit metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia karena gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Keadaan hiperglikemia kronis dari diabetes berhubungan dengan berbagai organ, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (ADA, 2014).

##### 2.1.2 Epidemiologi

*International Diabetes Federation* (IDF) melaporkan terdapat 382 juta orang yang hidup dengan diabetes di dunia pada tahun 2013. Pada tahun 2035 jumlah tersebut diperkirakan akan meningkat menjadi 592 juta orang (Kemenkes RI, 2014).

Berdasarkan *National Diabetes Statistics Report* tahun 2014 dari *Centers for Disease Control and Prevention*, 29 juta warga Amerika atau sekitar 9,3% dari populasi Amerika Serikat mengidap diabetes (CDC, 2015).

Pada tahun 2013, diperkirakan jumlah absolut penderita DM di Indonesia usia 15 tahun ke atas sekitar 12 juta orang, Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) sekitar 52 juta orang, dan Gula Darah Puasa (GDP) terganggu sekitar 64 juta (Kemenkes RI, 2014).



### 2.1.3 Klasifikasi

Secara umum, DM dibagi atas dua tipe, yaitu tipe 1 dengan kerusakan sel  $\beta$  pankreas akibat faktor autoimun, genetik atau idiopatik dan tipe 2 yang umumnya timbul akibat resistensi insulin terkait perubahan gaya hidup (RISKESDAS, 2013).

#### a. DM tipe 1

DM tipe 1 dijumpai pada 5-10% penderita diabetes. Dahulu DM tipe 1 disebut dengan *insulin-dependent diabetes* atau *juvenile onset diabetes*. Penyebab DM tipe 1 adalah kerusakan sel  $\beta$  pankreas akibat faktor autoimun, genetik, atau idiopatik.

#### b. DM tipe 2

DM tipe 2 dijumpai pada 90–95% penderita diabetes. Dahulu DM tipe 2 disebut dengan *non-insulin dependent diabetes* atau *adult-onset diabetes*. Penyebab DM tipe 2 adalah resistensi insulin atau defisiensi insulin.

#### c. DM tipe lain

DM tipe lain dapat disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya defek genetik fungsi sel  $\beta$ , defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, induksi obat dan zat kimia, infeksi (jarang), imunologis, dan sindroma genetik lain.

#### d. DM Gestasional (Kehamilan)

### 2.1.4 Faktor Resiko

Faktor resiko DM dapat dikelompokkan menjadi dua, yaitu faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor resiko yang dapat dimodifikasi. Faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah ras dan etnik, umur, jenis kelamin, riwayat keluarga dengan diabetes melitus, riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lebih dari 4.000 gram, dan

riwayat lahir dengan berat badan lahir rendah (kurang dari 2.500 gram) (Kemenkes RI, 2014).

Faktor resiko yang dapat dimodifikasi erat kaitannya dengan perilaku hidup yang kurang sehat, yaitu berat badan lebih, obesitas abdominal/sentral, kurangnya aktivitas fisik, hipertensi, dislipidemia, diet tidak sehat atau tidak seimbang, riwayat Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) atau Gula Darah Puasa terganggu (GDP terganggu), dan merokok (Kemenkes RI, 2014).

### **2.1.5 Etiologi dan Patogenesis**

Sebagian besar kasus DM terbagi dalam dua kategori etiopatogenetik.

Kategori pertama yaitu DM tipe 1 yang penyebabnya adalah defek absolut sekresi insulin. Identifikasi faktor resiko ini dapat dilakukan melalui uji serologis pada proses patologis autoimun pankreas dan marker genetik (ADA, 2014).

Kategori kedua yaitu DM tipe 2 yang penyebabnya adalah kombinasi resistensi terhadap insulin dan sekresi insulin yang tidak memadai. Kondisi hiperglikemia dapat menyebabkan perubahan patologis dan fungsional dalam berbagai jaringan target, namun tanpa gejala klinis. Selama periode asimtomatik ini, kelainan pada metabolisme karbohidrat dapat diketahui dengan pengukuran glukosa plasma dalam keadaan puasa atau setelah beban glukosa oral atau dengan A1C (ADA, 2014).

### 2.1.6 Patofisiologi

Defisiensi insulin dan resistensi terhadap insulin akan menyebabkan beberapa hal (Sherwood, 2001), diantaranya :

- a. Penurunan penyerapan glukosa oleh sel-sel tubuh disertai dengan peningkatan glukoneogenesis dan glikogenolisis. Perubahan ini menyebabkan terjadinya kelebihan glukosa ekstrasel sementara dan defisiensi glukosa intrasel.
- b. Kadar glukosa yang meningkat dan difiltrasi melebihi kapasitas sel-sel tubulus (reabsorpsi) akan menyebabkan glukosa dijumpai pada urin. Keadaan ini dinamakan glukosuria.
- c. Glukosa pada urin menimbulkan efek osmotik yang menarik air bersamanya. Keadaan ini menimbulkan diuresis osmotik yang ditandai oleh poliuria.
- d. Cairan yang keluar dari tubuh secara berlebihan akan menyebabkan dehidrasi, yang dapat menyebabkan kegagalan sirkulasi perifer karena volume darah menurun. Kegagalan sirkulasi apabila tidak diperbaiki dapat menyebabkan kematian karena penurunan aliran darah ke otak menurun atau menimbulkan gagal ginjal sekunder akibat tekanan filtrasi yang tidak adekuat.
- e. Sel-sel kehilangan air akibat dari dehidrasi dan perpindahan osmotik air dari dalam sel ke cairan ekstrasel yang hipertonik. Akibatnya, timbul polidipsia sebagai mekanisme kompensasi untuk mengatasi dehidrasi.
- f. Defisiensi glukosa intrasel menyebabkan “sel kelaparan” dan nafsu makan meningkat sehingga timbul polifagia.

- g. Defisiensi insulin pada metabolisme lemak menyebabkan penurunan sintesis trigliserida dan peningkatan lipolisis. Hal ini akan menyebabkan mobilisasi besar-besaran asam lemak dari cadangan trigliserida. Peningkatan asam lemak dalam darah sebagian besar digunakan oleh sel sebagai sumber energi alternatif karena glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel.
- h. Defisiensi insulin pada metabolisme protein menyebabkan pergeseran ke arah katabolisme protein. Penguraian protein-protein otot menyebabkan otot melemah sehingga terjadi penurunan berat badan dan tubuh terasa lemas.

#### **2.1.7 Manifestasi Klinik**

Gejala DM antara lain rasa haus yang berlebihan (polidipsia), sering kencing (poliuria) terutama pada malam hari, sering merasa lapar (polifagia), penurunan berat badan dengan cepat, keluhan lemah, kesemutan pada tangan dan kaki, gatal-gatal, penglihatan menjadi kabur, impotensi, luka sulit sembuh, keputihan, penyakit kulit akibat jamur di bawah lipatan kulit, dan pada ibu-ibu sering melahirkan bayi besar dengan berat badan >4 kg (Kemenkes RI, 2014).

### 2.1.8 Diagnosis

Menurut pedoman *American Diabetes Association* (ADA) 2011 dan konsensus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) 2011 untuk pencegahan dan pengelolaan DM tipe 2, kriteria diagnostik DM dapat ditegakkan bila (RISKESDAS, 2013) :

- a. glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dl dengan keluhan klasik DM penyerta, seperti banyak kencing (poliuria), banyak minum (polidipsia), banyak makan (polifagia), dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya.
- b. glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dl dengan gejala klasik penyerta.
- c. glukosa 2 jam pasca pembebanan  $\geq 200$  mg/dl.

Seseorang dengan kadar glukosa darah di atas normal, tetapi belum memenuhi kriteria diabetes dianggap mengalami keadaan pra-diabetes yang beresiko berkembang menjadi DM tipe 2. Pemeriksaan pradiabetes tersebut meliputi glukosa darah puasa (GDP) terganggu dan toleransi glukosa terganggu (TGT). Menurut ADA 2011, kriteria GDP terganggu adalah bila kadar glukosa darah puasa seseorang berada dalam rentang 100-125 mg/dl, sedangkan kriteria TGT ditegakkan bila hasil glukosa darah 2 jam pasca pembebanan berada dalam kisaran 140-199 mg/dl (RISKESDAS, 2013).

### 2.1.9 Komplikasi

Komplikasi akut DM yang tidak terkontrol adalah hiperglikemia dengan ketoasidosis atau sindroma hiperosmolar nonketotik. Komplikasi kronik DM meliputi retinopati dengan potensi hilangnya penglihatan,

nefropati dengan potensi terjadinya gagal ginjal, neuropati perifer dengan resiko *foot ulcer*, amputasi, dan sendi Charcot, serta neuropati otonomik yang dapat menyebabkan kelainan gastrointestinal, genitourinari, kardiovaskular dan seksual (ADA, 2014).

Insidensi aterosklerosis, penyakit kardiovaskular, gangguan arteri perifer, dan *cerebrovaskular* meningkat pada penderita DM. Hipertensi dan abnormalitas metabolisme lipoprotein juga dijumpai pada penderita DM (ADA, 2014).

## 2.2 Diabetik Neuropati

### 2.2.1 Definisi

Diabetik neuropati didefinisikan sebagai adanya gejala atau tanda-tanda disfungsi saraf perifer pada penderita diabetes setelah mengesampingkan penyebab-penyebab lainnya seperti faktor herediter, trauma, kompresi, metabolik, toksin, nutrisi, infeksi, *immune mediated*, neoplastik dan penyakit sistemik sekunder lainnya (Vinik *et al.*, 2008).

### 2.2.2 Epidemiologi

Di negara berkembang diabetik neuropati merupakan komplikasi diabetes dengan jumlah tertinggi pada kasus rawat inap dibandingkan dengan komplikasi diabetes melitus yang lain. Diabetik neuropati juga merupakan penyebab 50% - 75% amputasi *non traumatic* (Holzer *et al.*, 1998; Caputo *et al.*, 1994). Data epidemiologi menunjukkan bahwa prevalensi neuropati sebesar 30% pada pasien diabetes rawat inap dan 20% pada pasien rawat jalan (Vinik *et al.*, 2000). 7-10% pasien yang baru terdiagnosa diabetes mengidap neuropati, angka ini terus meningkat

sampai pada 50% pasien dengan penyakit kronis (dengan durasi lebih dari 25 tahun) (Bansal *et al.*, 2006).

Sedangkan di Indonesia, persentase komplikasi tertinggi DM di RSUP Dr. Cipto Mangokusumo Jakarta (RSCM) pada tahun 2011 adalah neuropati yang dialami oleh 54% pasien diabetes melitus diikuti retinopati sebesar 33,40% dan proteinuria sebesar 26,50% (Kemenkes RI, 2014).

### **2.2.3 Faktor Resiko**

Faktor resiko utama terjadinya diabetik neuropati adalah hiperglikemia. Selain kontrol glukosa darah yang buruk, gejala diabetik neuropati dapat diperburuk oleh faktor-faktor lain, diantaranya penambahan usia, lamanya mengidap diabetes, hipertensi, dislipidemia, merokok, dan konsumsi alkohol yang tinggi (Dorsey *et al.*, 2009). Data telah menunjukkan bahwa perkembangan diabetik neuropati berbanding terbalik dengan tingkat kontrol kadar glukosa darah pada penderita diabetes melitus tipe 1 dan 2 (Adler *et al.*, 1997). Selain itu, semakin lama seseorang mengidap diabetes, resiko mengidap neuropati juga semakin tinggi (Perkins *et al.*, 2001).

### **2.2.4 Etiologi dan Patogenesis**

Sampai saat ini terdapat dua teori mengenai etiologi dan patogenesis diabetik neuropati yaitu faktor metabolik dan vaskular. Interaksi keduanya menunjukkan keterlibatan pada semua tingkatan diabetik neuropati (Cameron *et al.*, 2001). Hilangnya serabut saraf merupakan penyebab menurunnya kepekaan pada diabetik neuropati (Cameron *et al.*, 2001). Biopsi saraf sural menunjukkan adanya kelainan mikrovaskular pada pembuluh endoneurial seperti penebalan membran,

proliferasi sel endotel, dan hipertrofi (Malik *et al.*, 1993) serta didapatkan penurunan tekanan oksigen pada pasien diabetes dengan komplikasi neuropati (Newrick *et al.*, 1986).

Peningkatan kadar glukosa intraseluler di pembuluh darah dan jaringan saraf dapat menyebabkan timbulnya stres oksidatif yang membatasi aktivitas antioksidan dan detoksifikasi (Baynes dan Thorpe, 1999). Kelebihan glukosa dapat mengikat beberapa protein esensial dan mengubah strukturnya. Kompleks glukosa-protein ini disebut *advanced glycation end products* (AGEs). AGEs menyebabkan abnormalitas pada jaringan pembuluh darah dan faktor pembekuan darah (Vlassara dan Striker, 2013). Akumulasi AGEs dapat menyebabkan aterosklerosis serta penyakit ginjal dan mata (Vlassara dan Palace, 2002).

### **2.2.5 Patofisiologi**

Hiperglikemia merupakan faktor utama penyebab diabetik neuropati, namun faktor-faktor lainnya juga memiliki kontribusi yang besar. Pada DM tipe 2, dislipidemia diduga berperan besar terhadap perkembangan diabetik neuropati (Vincent *et al.*, 2009). Perubahan sinyal insulin juga berpengaruh yaitu menurunnya insulin dan C-peptida pada DM tipe 1 serta penurunan sensitivitas jaringan terhadap insulin pada DM tipe 2 (Kim dan Feldman, 2012; Sima *et al.*, 2004).

#### **2.2.5.1 Hiperglikemia**

Glukosa intraseluler yang berlebihan diproses dengan peningkatan fluks melalui satu atau lebih jalur metabolisme glukosa. Disamping itu, hiperglikemia yang berkepanjangan dapat menyebabkan kerusakan sel melalui berbagai mekanisme. Pertama, glikolisis yang berlebihan menyebabkan *overload* transpor elektron rantai mitokondria



dan pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). Kedua, peningkatan fluks melalui jalur poliol meningkatkan osmolaritas selular, mengurangi tingkat NADPH dan menyebabkan stres oksidatif (Obrosova, 2005). Terakhir, peningkatan fluks melalui jalur heksosamin berhubungan erat dengan terjadinya inflamasi (Vincent *et al.*, 2011).

Dampak lain dari hiperglikemia adalah pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs) melalui ikatan karbohidrat reaktif dengan protein, lipid, atau asam nukleat (Sugimoto *et al.*, 2008). Hal ini cenderung mengganggu fungsi biologis protein AGEs dan berdampak pada fungsi sel (Duran-Jimenez *et al.*, 2009). AGEs ekstraseluler juga berikatan dengan reseptornya (RAGE), memulai kaskade sinyal inflamasi, mengaktifkan oksidasi NADPH dan menghasilkan stres oksidatif (Vincent *et al.*, 2007) serta memicu respon inflamasi jangka panjang, meliputi upregulasi RAGE dan aktivasi NFκB (Bierhaus dan Nawroth, 2009).

#### **2.2.5.2 Dislipidemia**

Pada penelitian *in vitro* asam lemak bebas telah terbukti secara langsung menyebabkan kerusakan sel Schwann (Padilla *et al.*, 2011) dan memiliki efek sistemik seperti mendorong terjadinya inflamasi melalui pelepasan sitokin dari jaringan adeposit dan makrofag. Lipoprotein plasma, terutama *low-density lipoprotein* (LDL), dapat dimodifikasi dengan oksidasi (oxLDL) dan/atau glikasi. LDL yang telah di dimodifikasi tersebut dapat berikatan dengan reseptor ekstraseluler (termasuk reseptor LOX1 oxLDL, *Toll-like receptor 4* dan RAGE) dan memicu kaskade sinyal yang mengaktifkan NADPH oksidase dan stres oksidatif berikutnya (Vincent *et al.*, 2009). Selain itu, kolesterol dapat

teroksidasi menjadi oksisterol, yang telah terbukti menyebabkan apoptosis pada neuron (Vincent et al., 2011; Jang dan Lee, 2011).

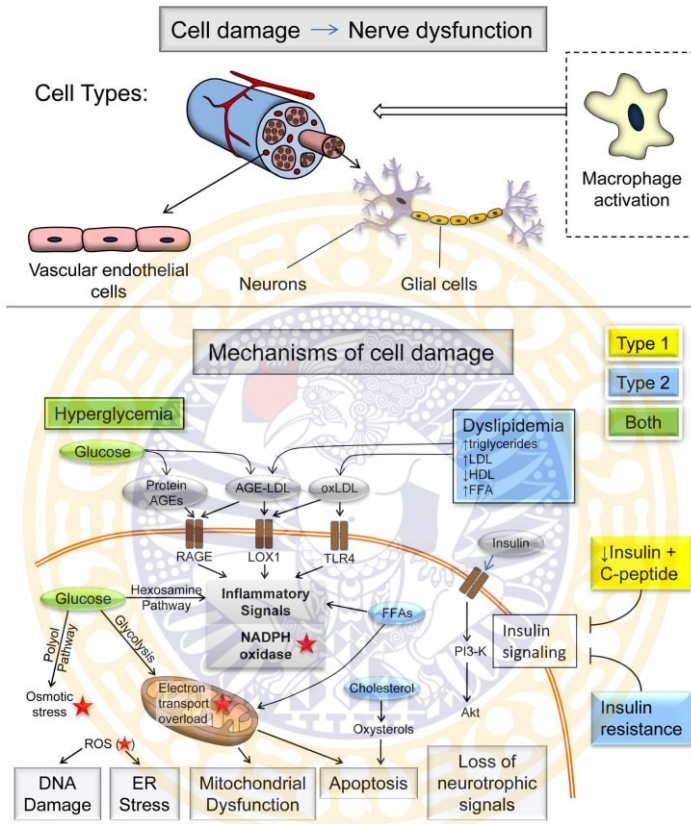
### 2.2.5.3 Gangguan Sinyal Insulin

Pada beberapa penelitian diketahui insulin tidak terlibat dalam *uptake* glukosa ke dalam neuron namun memiliki efek neurotropik yaitu meningkatkan pertumbuhan dan kelangsungan hidup neuronal (Toth *et al.*, 2006 ; Xu *et al.*, 2004). Penurunan sinyal neurotropik oleh karena defisiensi insulin (DM tipe 1) atau resistensi insulin (DM tipe 2) diduga berkontribusi pada patogenesis diabetik neuropati (Kim dan Feldman, 2012). Resistensi insulin dalam neuron terjadi akibat dari inhibisi pada jalur PI3K/Akt, demikian halnya dengan resistensi insulin pada otot dan jaringan adiposa (Kim *et al.*, 2011). Gangguan jalur ini juga dapat menyebabkan disfungsi mitokondria dan stres oksidatif yang selanjutnya akan memicu terjadinya neuropati (Kim dan Feldman, 2012).

Pada DM tipe 1, reduksi pada C-peptida dapat menyebabkan disfungsi saraf melalui berbagai mekanisme, meliputi penurunan Na/K ATPase, aktivitas endotel nitrat oksida sintase (eNOS) , dan aliran darah endoneurial (Sima, 2004). Pengobatan dengan C-peptida dapat memperlambat perkembangan neuropati pada pasien DM tipe 1 (Ekberg dan Johansson, 2008).

Mekanisme yang telah diuraikan di atas menyebabkan berbagai gangguan seluler diantaranya disfungsi mitokondria, stres retikulum endoplasma (ER), kerusakan DNA dan apoptosis. Kerusakan ini dapat terjadi pada bagian-bagian saraf diantaranya neuron (akson dan saraf terminal), sel glial, sel endotel mikrovaskulatur yang akan memicu aktivasi dan mengumpulnya makrofag (Tesch, 2007) serta memberikan umpan balik mekanisme inflamasi dan kematian sel. Keseluruhan

mekanisme ini pada akhirnya menyebabkan disfungsi dan kematian saraf dengan manifestasi klinis dari neuropati (Callaghan *et al.*, 2012).



**Gambar 2.1** Mekanisme terjadinya diabetik neuropati (Callaghan *et al.*, 2014)

## 2.2.6 Klasifikasi

Thomas (1973) telah memberikan klasifikasi diabetik neuropati yang sederhana berdasar pada karakteristik anatomis dan telah banyak digunakan.

**Tabel I I.1** Klasifikasi Diabetik Neuropati (Thomas, 1973)

<b>A. Diffuse</b>	<b>B. Focal</b>
1. <i>Distal symmetrical sensori-motor polyneuropathy</i> 2. <i>Autonomic neuropathy</i> a. <i>Sudomotor</i> b. <i>Cardiovascular</i> c. <i>Gastrointestinal</i> d. <i>Genitourinary</i> 3. <i>Symmetric proximal lower limb motor neuropathy (amyotrophy)</i>	1. <i>Cranial neuropathy</i> 2. <i>Radiculopathy/plexopathy</i> 3. <i>Entrapment neuropathy</i> 4. <i>Asymmetric lower limb motor neuropathy (amyotrophy)</i>

### 2.2.6.1 *Distal symmetrical sensori-motor polyneuropathy*

*Distal symmetrical sensori-motor polyneuropathy* merupakan jenis neuropati yang paling sering dijumpai pada diabetik neuropati. Biasanya bagian paling distal pada ekstremitas adalah yang paling awal terkena sehingga menyebabkan terjadinya gangguan sensorik. Gejala sensorik lebih dominan terjadi dibandingkan dengan gejala motorik (Boulton *et al.*, 1983).

Gejala sensorik yang terjadi diantaranya nyeri hebat namun ada beberapa yang sama sekali tidak menimbulkan rasa nyeri sehingga tanpa disadari dapat mengakibatkan timbulnya *foot ulcer*, gejala negatif meliputi mati rasa di tungkai bagian bawah serta gejala positif meliputi nyeri terbakar, perubahan pada persepsi suhu yang terasa tidak nyaman, parestesia, nyeri yang menusuk dan pedih, hiperestesia serta alodinia. Bagian yang paling sering mengalami gejala-gejala ini adalah kaki dan

telapak kaki serta terkadang pada tungkai bagian atas (Bhadada *et al.*, 2001).

Gejala motorik yang sering muncul adalah hilangnya atau berkurangnya kepekaan pada pergelangan kaki serta melemahnya otot-otot kaki bagian distal yang dapat menyebabkan deformitas pada kaki dan gaya berjalan tidak seimbang (Thomes, 1997).

### 2.2.6.2 *Autonomic neuropathy*

*Autonomic neuropathy* merupakan bentuk neuropati yang sering diabaikan namun dapat berbahaya. Setiap organ tubuh yang dipersarafi oleh saraf otonom dapat mengalami neuropati (Toyry *et al.*, 1996). Gejalanya berkisar dari ringan sampai parah. Bentuk parah dapat mempengaruhi kelangsungan hidup dan dapat menyebabkan kematian mendadak. Gejala neuropati otonom yang paling umum adalah berkeringat, hipotensi postural, diare, disfungsi seksual, kelainan kandung kemih, dan gastroparesis (Watkins, 1997).

**Tabel II.2** Gejala dan tanda-tanda *autonomic neuropathy*

Kardiovaskular	Hipotensi postural, takikardia, infark miokard (tanpa nyeri), kematian mendadak, peningkatan lama interval QT
Gastrointestinal	<i>Oesophageal motor incoordination</i> , <i>gastric disritmia</i> , gastroparesis, pilorospasme, diare, konstipasi, <i>Gallbladder hypocontraction (diabetic cholecystopathy)</i> , disfungsi anorektal
Genitourinari	<i>Diabetic cystopathy</i> , impotensi, gangguan ejakulasi, penurunan lubrikasi vaginal, disparenia
Respiratori	Gangguan kontrol pernapasan, apnea
Termoregulatori	Sudomotor, vasomotor
Pupilari	Miosis, gangguan dilatasi

### 2.2.6.3 *Proximal motor neuropathy (Amyotrophy)*

Neuropati jenis ini biasanya terjadi pada laki-laki lanjut usia (>50 tahun) yang menderita DM tipe 2 namun juga dapat terjadi pada wanita dan penderita DM tipe 1 dan dapat bersifat simetris maupun asimetris, dengan atau tanpa kehilangan sensasi sensorik. Pasien biasanya mengalami kesulitan bangkit dari posisi semula, nyeri saat jongkok dan memanjat tangga, serta mengalami penurunan berat badan (mencapai 40% dari berat semula). Kelemahan pada quadrisep dan lutut yang parah menyebabkan pasien mudah terjatuh. Penyebab diabetik *amyotrophy* belum sepenuhnya diketahui (Barohn *et al.*, 1990).

### 2.2.6.4 *Focal neuropathies atau mono-neuropathies*

- a. *Cranial Neuropathy* : Saraf kranial III, IV, dan VI adalah yang paling umum terkena dan dampaknya paling terlihat pada pasien lanjut usia (Pourmand, 1997). Kelumpuhan pada saraf kranial III menyebabkan nyeri pada mata, diplopia, dan ptosis serta berkurangnya respon pupil terhadap cahaya. Pemulihan spontan pada umumnya terjadi dalam waktu 6-12 minggu (Harati, 1996).
- b. *Truncal Neuropathy* : *Truncal polyneuropathy* jarang dijumpai namun cenderung dialami oleh pasien yang telah mengalami diabetes melitus dalam waktu yang relatif lama, berusia diatas 50 tahun, serta telah mengalami salah satu kelainan mikrovaskular terutama neuropati perifer (Pourmand, 1997). Gejala-gejala yang terlihat meliputi timbulnya nyeri secara bertahap, distesia pada dada anterior bawah atau abdomen bagian atas, dan paling sering terjadi pada malam hari. Dalam pemeriksaan

segmen toraks dijumpai gejala hipoestesia atau hiperestesia serta melemahnya otot abdomen yang berujung pada pembengkakan abdomen (Boulton *et al.*, 1984).

- c. *Entrapment neuropathy* : Juga dikenal sebagai *pressure palsy* namun neuropati jenis ini jarang terjadi. Saraf median merupakan bagian yang paling sering mengalami *entrapment neuropathy* (Bhadada *et al.*, 2001).

## 2.2.7 Diagnosis

### 2.2.7.1 Diagnosis Neuropati Sensorimotor

Pemeriksaan fisik dilakukan untuk mengetahui kekuatan otot, sensasi tusukan jarum, posisi sendi, sentuhan, dan temperatur. Uji getaran dapat dilakukan menggunakan garpu tala dengan frekuensi 128-Hz. Untuk uji sensasi sentuhan direkomendasikan menggunakan monofilament 10g. Diagnosis nyeri neuropati dapat menggunakan kuisisioner (Baron *et al.*, 2010).

Pemeriksaan elektrofisiologis bersifat *reliable* untuk kasus mononeuropati atau radikulopati dengan tujuan untuk mengesampingkan penyebab lainnya. Prosedur tersebut sangat berguna untuk neuropati dengan gejala atipikal dengan penyebab diabetes yang belum sepenuhnya diketahui (gejala asimetris atau adanya gejala pada anggota gerak atas) (Bansal *et al.*, 2006; Hartemann *et al.*, 2011).

Pemeriksaan laboratorium menggunakan potensial *laser-evoked* merupakan cara terbaik untuk menilai disfungsi jalur A $\delta$  (*smallfibre neuropathy*). Biopsi kulit dapat digunakan untuk mengkaji neuropati dengan hilangnya serabut saraf tak bermielin bagian distal (Cruccu *et al.*, 2010).

### 2.2.7.2 Diagnosis Neuropati Otonom

Pasien penderita DM yang mengalami gejala-gejala disfungsi kardiovaskular seperti hipotensi ortostatik, takikardia, dengan gejala disfungsi otonomik lainnya sebaiknya melakukan pengujian untuk deteksi adanya Cardiovascular Autonomic Neuropathy (CAN) (Tsfaye *et al.*, 2010; Spallone *et al.*, 2011).

Prosedur diagnosis utama disfungsi erektil adalah riwayat pasien meliputi fungsi seksual, riwayat penyakit dan pengobatan, penggunaan alkohol dan tembakau, serta kehidupan sosial dan psikologis. Penggunaan kuisisioner yang telah divalidasi merupakan metode yang paling tepat untuk mengukur frekuensi dan tingkat keparahan gejala disfungsi erektil (Tsfaye *et al.*, 2010).

Disfungsi kandung kemih paling mudah dideteksi dengan uji urodinamik lengkap. Penilaian disfungsi sudomotor dapat digunakan untuk deteksi disfungsi otonomik pada diabetik neuropati. Uji reflek akson sudomotor mampu mendeteksi *distal small-fibre polyneuropathy* dengan sensitivitas mencapai 75% (Tsfaye *et al.*, 2010).

## 2.3 Terapi Nyeri pada Diabetik Neuropati

Manajemen terapi nyeri diabetik neuropati pada dasarnya terdiri atas eksklusi penyebab lain dari nyeri neuropati perifer, perbaikan kontrol glukosa darah, dan terapi simptomatis untuk meredakan nyeri. Obat-obatan lini pertama untuk meredakan nyeri adalah golongan antikonvulsan, seperti pregabalina dan gabapentin, serta antidepresan, terutama yang mekanismenya menghambat *reuptake* serotonin dan noradrenalin. Pada penelitian eksperimen dan bukti klinis selanjutnya diketahui bahwa opioid juga bermanfaat dalam meredakan nyeri terutama



bila digunakan bersama dengan obat-obatan lini pertama. Obat-obatan topikal seperti krim *capsaicin* dan lidokain patch juga dapat digunakan sebagai terapi adjuvan untuk meredakan nyeri pada diabetik neuropati namun bukti klinis yang ada masih belum cukup untuk mendukung penggunaannya (Snedecor, 2014).

**Tabel II.3** Manajemen awal terapi simptomatik neuropati (Boulton, 2005)

<b>Manajemen awal terapi simptomatik neuropati</b>	
1.	Eksklusi penyebab non diabetes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Penyakit malignan (misalnya, karsinoma bronkogenik)</li> <li>• Faktor metabolik</li> <li>• Toksin (misalnya, alkohol)</li> <li>• Infeksi (misalnya, infeksi HIV)</li> <li>• Iatrogenik (misalnya, isoniazid, alkaloid vinca)</li> <li>• Induksi obat-obatan (kemoterapi, pengobatan HIV)</li> </ul>
2.	Pemberian penjelasan, dukungan, dan informasi tentang langkah-langkah praktis mengurangi nyeri, misalnya, menggunakan <i>bed cradle</i> untuk menjauhkan selimut dari kaki atau kulit yang mengalami hiperestesia
3.	Penilaian tingkat kontrol glukosa darah dan profil glukosa darah
4.	Perbaikan kontrol glukosa darah
5.	Pertimbangan terapi farmakologi

### 2.3.1 Terapi Farmakologi Nyeri Diabetik Neuropati

#### 2.3.1.1 Antikonvulsan

Pregabalin merupakan antikonvulsan pertama yang memperoleh izin dari FDA untuk terapi postherpetik neuralgia, diabetik neuropati (Blommel, 2007) dan nyeri neuropati. Pregabalin adalah analog GABA yang secara selektif mengikat *pre-synaptic voltage-gated calcium channel* yang mengandung subunit  $\alpha 2\delta$  di otak dan sumsum tulang belakang

sehingga menghambat pelepasan neurotransmitter (Zilliox dan Russell, 2011). Selain efek analgesik yang ditimbulkan, pregabalin juga memberikan aktivitas *anxiolytic* yang dapat memperbaiki kualitas tidur dan meningkatkan kualitas hidup. (Zilliox dan Russell, 2011).

Pada pedoman AAN juga direkomendasikan penggunaan gabapentin yang memiliki mekanisme kerja sama dengan pregabalin. Pregabalin dan gabapentin secara umum memberikan efek analgesik yang lebih baik serta efek samping yang lebih dapat ditoleransi bila dibandingkan dengan TCAs maupun golongan opioid (Freeman *et al.*, 2008).

a. Pregabalin

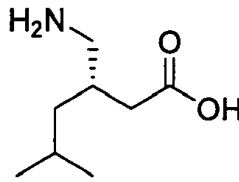
Pregabalin adalah analog neurotransmitter *gamma-aminobutyric acid* (GABA) yang digunakan untuk meredakan kejang-kejang, nyeri neuropati (postherpetik neuralgia (PHN) pada pasien dewasa, nyeri diabetik neuropati) dan fibromyalgia (Lyrica (pregabalin) *prescribing information*, 2013). Mekanisme kerja dari pregabalin adalah secara selektif mengikat *pre-synaptic voltage-gated calcium channel* yang mengandung subunit  $\alpha 2\delta$  di otak dan sumsum tulang belakang sehingga menghambat pelepasan neurotransmitter (Zilliox dan Russell, 2011).

Pregabalin diabsorpsi baik pada saluran cerna dengan bioavailabilitas oral lebih dari 90%. Konsentrasi plasma puncak pregabalin dicapai dalam waktu 1,5 jam setelah pemberian. Eliminasi utama pregabalin yaitu melalui urin dalam bentuk *unchanged drug* (90%) dengan waktu paruh 6,3 jam (Lyrica (pregabalin) *prescribing information*, 2013). Efek samping yang sering terjadi pada penggunaan pregabalin adalah *dizziness*, *somnolence*, pemikiran abnormal, bingung, euforia, mulut kering, konstipasi, flatulens, berat badan bertambah, edema perifer, dan dispnea (Lyrica (pregabalin) *prescribing information*, 2013).

Dosis pregabalin untuk nyeri diabetik neuropati berdasarkan pedoman AAN tahun 2011 adalah 300-600 mg per hari (AAN, 2011). Penyesuaian dosis untuk pasien geriatri dan pasien dengan gangguan fungsi renal dapat dilihat pada tabel II.4 (Lyrica (pregabalin) *prescribing information*, 2013).

**Tabel II.4** Penyesuaian dosis pregabalin pada pasien dengan gangguan fungsi renal (Lyrica (pregabalin) *prescribing information*, 2013)

Regimentasi Dosis (pasien dengan $Cl_{cr} \geq 60$ mL/min)	$Cl_{cr}$ (mL/min)	Penyesuaian Dosis
150 mg perhari dalam 2 atau 3 dosis terbagi	30-60	75 mg perhari dalam 2 atau 3 dosis terbagi
	15-30	25-50 mg perhari dalam dosis tunggal atau 2 dosis terbagi
	<15	25 mg sekali dalam satu hari
300 mg perhari dalam 2 atau 3 dosis terbagi	30-60	150 mg perhari dalam 2 atau 3 dosis terbagi
	15-30	75 mg perhari dalam dosis tunggal atau 2 dosis terbagi
	<15	25-50 mg sekali dalam satu hari
450 mg perhari dalam 2 atau 3 dosis terbagi	30-60	225 mg perhari dalam 2 atau 3 dosis terbagi
	15-30	100-150 mg perhari dalam dosis tunggal atau 2 dosis terbagi
	<15	50-75 mg sekali dalam satu hari
600 mg perhari dalam 2 atau 3 dosis terbagi	30-60	300 mg perhari dalam 2 atau 3 dosis terbagi
	15-30	150 mg perhari dalam dosis tunggal atau 2 dosis terbagi
	<15	75 mg sekali dalam satu hari

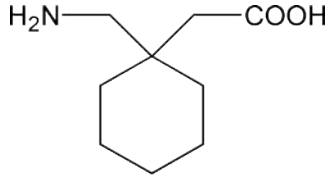


**Gambar 2.2** Struktur Pregabalin (Lyrica (pregabalin) *prescribing information*, 2013)

b. Gabapentin

Gabapentin adalah analog neurotransmitter *gamma-aminobutyric acid* (GABA) yang digunakan untuk meredakan kejang-kejang, nyeri (postherpetik neuralgia, diabetik neuropati), nyeri neurogenik kronik, dan gejala vasomotorik. Mekanisme kerja gabapentin adalah secara struktural berhubungan dengan neurotransmitter GABA, namun tidak berpengaruh pada pengikatan, *uptake*, maupun degradasi GABA. Studi *in vitro* telah menunjukkan gabapentin mengikat sub unit saluran kalsium  $\alpha 2\delta$  dengan afinitas tinggi namun efek pengikatan ini belum menjelaskan efek analgesik gabapentin (Neurontin (gabapentin) *prescribing information*, 2015).

Efek samping yang sering terjadi pada penggunaan gabapentin adalah *dizziness*, *somnolence*, edema perifer, dan *ataxia* (Neurontin (gabapentin) *prescribing information*, 2015). Bioavailabilitas oral gabapentin sebesar 60-27% untuk dosis 900 mg - 4.800 mg dalam satu hari. Eliminasi utama gabapentin yaitu melalui urin dalam bentuk *unchanged drug* dengan waktu paruh 5-7 jam (Neurontin (gabapentin) *prescribing information*, 2015). Dosis gabapentin untuk nyeri diabetik neuropati berdasarkan pedoman AAN tahun 2011 adalah 300-3.600 mg per hari (AAN, 2011).

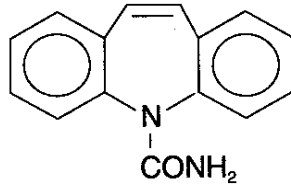


**Gambar 2.3** Struktur Gabapentin (Neurontin (gabapentin) *prescribing information*, 2015)

c. *Carbamazepine*

*Carbamazepine* adalah antikonvulsan yang digunakan untuk meredakan kejang-kejang, nyeri neuropati (*true trigeminal neuralgia*, *glossopharyngeal neuralgia*, nyeri kronik akibat sindroma neuropati perifer seperti diabetik neuropati) *schizofrenia*, gangguan bipolar, dan terapi kecanduan alkohol. Mekanisme kerja *carbamazepine* adalah menstabilkan keadaan inaktif saluran natrium sehingga menurunkan aktivitas eksitasi neuron (Tegretol (*carbamazepine*) *prescribing information*, 2015).

Efek samping yang sering terjadi pada penggunaan *carbamazepine* adalah *dizziness*, *drowsiness*, tidak stabil, *nausea*, dan *vomiting*. Bioavailabilitas suspensi oral *carbamazepine* sebesar 85%. Eliminasi *carbamazepine* melalui urin sebesar 72% dan melalui feses sebesar 28% dengan waktu paruh 25-65 jam untuk dosis mula-mula dan menurun menjadi 10-20 jam setelah autoinduksi. *Carbamazepine* mengalami metabolisme di hati oleh CYP3A4 membentuk metabolit *carbamazepine 10,11-epoxide* (Tegretol (*carbamazepine*) *prescribing information*, 2015). Dosis *carbamazepine* untuk nyeri diabetik neuropati adalah 600 mg (200 mg sehari tiga kali) - 800 mg (200 mg sehari empat kali) per hari (Boulton, 2005).



**Gambar 2.4** Struktur *Carbamazepine* (Tegretol (*carbamazepine*)  
*prescribing information*, 2015)

### 2.3.1.2 Antidepresan

Antidepresan merupakan obat lini pertama dalam terapi nyeri diabetik neuropati. *Duloxetine* (golongan *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor*) diklasifikasikan sebagai level A untuk efektivitasnya dan penggunaannya telah disetujui di Amerika Serikat. Selain itu *Duloxetine* juga dapat digunakan untuk terapi nyeri pada fibromyalgia dan nyeri kronik muskuloskeletal (Attal *et al.*, 2010). Hasil dari studi meta analisis yang terdiri atas randomisasi, double blind, dan kontrol plasebo menunjukkan aktivitas *Duloxetine* yang tinggi dalam mengatasi nyeri dibandingkan dengan plasebo, dimana efektivitasnya mirip dengan pregabalin dan gabapentin (Quilici *et al.*, 2009)

*Venlafaxine* (golongan *selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor*) menghambat reuptake serotonin pada dosis rendah dan noradrenaline pada dosis yang lebih tinggi (Cegielska-Perun *et al.*, 2013) juga menunjukkan hasil yang efektif dalam menurunkan intensitas nyeri pada pasien diabetik neuropati (Rowbotham *et al.*, 2004).

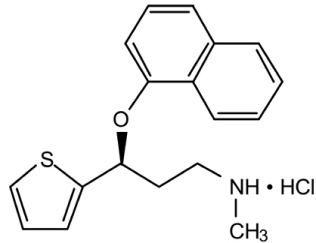
Antidepresan trisiklik juga dapat menjadi alternatif dalam terapi nyeri diabetik neuropati (Page *et al.*, 2012). Pada studi meta analisis langsung amitriptilin memberikan efektivitas yang sama dengan gabapentin (Chou *et al.*, 2009) dan pada studi randomisasi, *double-blind, crossover* memberikan efektivitas yang sama dengan *Duloxetine* (Kaur *et al.*, 2011). Efek samping yang paling umum pada penggunaan obat-obat

ini adalah mulut kering, hipotensi postural, aritmia, gangguan kognitif, konstipasi, dan retensi urin (sering dijumpai pada penggunaan amitriptilin dibandingkan *Nortriptyline*) (Saarto dan Wiffen, 2010).

a. *Duloxetine*

*Duloxetine* adalah antidepresan dan *anxiolytik* golongan *selective serotonin and norepinephrine-reuptake inhibitor* (SNRI) yang digunakan untuk meredakan gangguan depresi, gangguan kecemasan, nyeri neuropati (pada pasien dewasa dengan diabetik neuropati), fibromyalgia dan *Stress Urinary Incontinence*. Mekanisme kerja *Duloxetine* adalah menghambat *reuptake* serotonin dan norepinefrin di sistem saraf pusat (Cymbalta (*Duloxetine*) *prescribing information*, 2014). Blokade *reuptake* norepinefrin dipercaya memiliki dampak bermanfaat pada nyeri neuropati (Max *et al.*, 1991).

Efek samping yang sering terjadi pada penggunaan *Duloxetine* adalah *nausea*, mulut kering, konstipasi, diare, penurunan nafsu makan, *vomiting*, *fatigue*, *somnolence*, insomnia, pusing, astenia, berekeringat, agitasi, dan penurunan fungsi seksual. *Duloxetine* diabsorbsi baik pada saluran cerna dengan konsentrasi puncak tercapai setelah 6 jam. Eliminasi *Duloxetine* melalui urin sebagai metabolit (70%) dan dalam bentuk *unchanged drug* (<1%), serta dalam feses (20%) dengan waktu paruh 12 jam. *Duloxetine* mengalami metabolisme di hati oleh CYP2D6 dan CYP1A2 membentuk beberapa metabolit (Cymbalta (*Duloxetine*) *prescribing information*, 2014). Dosis *Duloxetine* untuk nyeri diabetik neuropati berdasarkan pedoman AAN tahun 2011 adalah 60 mg - 120 mg per hari (AAN, 2011).



**Gambar 2.5** Struktur *Duloxetine* HCl (*Cymbalta* (*Duloxetine*) *prescribing information*, 2014)

b. *Venlafaxine*

*Venlafaxine* adalah antidepresan dan *anxiolytik* golongan *selective serotonin and norepinephrine-reuptake inhibitor* (SNRI) yang digunakan untuk meredakan gangguan depresi, gangguan kecemasan, *phobia*, obesitas, gangguan vasomotor pada wanita dengan kanker payudara dan postmenopausal (*Effexor* (*Venlafaxine*) *prescribing information*, 2014). Mekanisme kerja *Venlafaxine* adalah menghambat *reuptake* serotonin dan norepinefrin di sistem saraf pusat tanpa blokade reseptor muskarinik, histaminergik, dan adrenergik (Morton *et al.*, 1995).

Efek samping yang sering terjadi pada penggunaan *Venlafaxine* adalah anoreksia, astenia, konstipasi, *dizziness*, mulut kering, *nausea*, *vomiting*, insomnia, gelisah, *somnolence*, berkeringat. *Venlafaxine* diabsorpsi baik pada saluran cerna dengan bioavailabilitas 45%. *Venlafaxine* mengalami metabolisme di hati oleh CYP2D6 menjadi metabolit aktif yaitu *O-desmethylVenlafaxine* (ODV), *N,O-didesmethylvenlafaxine* dan beberapa metabolit lain. Eliminasi *Venlafaxine* dan metabolitnya melalui urin sebesar 87% dengan waktu paruh 5 jam untuk *Venlafaxine* dan 11 jam untuk ODV (*Effexor* (*Venlafaxine*) *prescribing information*, 2014). Dosis *Venlafaxine* untuk nyeri diabetik neuropati berdasarkan pedoman AAN tahun 2011 adalah 75-225 mg per hari (AAN, 2011).



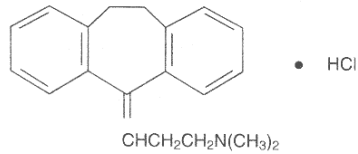


**Gambar 2.6** Struktur *Venlafaxine* HCl (Effexor (*Venlafaxine*) *prescribing information*, 2014)

### c. Amitriptilin

Amitriptilin adalah antidepresan trisiklik (TCAs) yang digunakan untuk meredakan gangguan depresi dan kecemasan, gangguan psikotik, migren, gangguan bipolar, gangguan makan, insomnia, dan nyeri postherpetik neuralgia (AHFS, 2011). Mekanisme kerja Amitriptilin belum sepenuhnya diketahui namun diyakini dapat menghambat *reuptake* serotonin dan norepinefrin (Boulton, 2005).

Efek samping yang sering terjadi pada penggunaan Amitriptilin adalah mulut kering, konstipasi, gangguan penglihatan, hipotensi ortostatik, aritmia, sedasi, lemah, dan *fatigue*. Amitriptilin diabsorpsi cepat pada saluran cerna dengan bioavailabilitas 40-60%. Amitriptilin mengalami metabolisme di hati melalui proses demetilasi oleh beberapa isoenzim CYP (CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C) menjadi metabolit aktif *Nortriptyline*. Eliminasi utama Amitriptilin melalui urin sebesar 25-50% dalam waktu 24 jam sebagai metabolit inaktif, sebagian kecil juga diekskresikan dalam feses. Waktu paruh Amitriptilin adalah 10-50 jam (AHFS, 2011). Dosis Amitriptilin untuk nyeri diabetik neuropati berdasarkan pedoman AAN tahun 2011 adalah 25-100 mg per hari (AAN, 2011).



**Gambar 2.7** Struktur Amitriptilin HCl (Elavil (Amitriptilin HCl) *prescribing information*, 2000)

### 2.3.1.3 Opioid

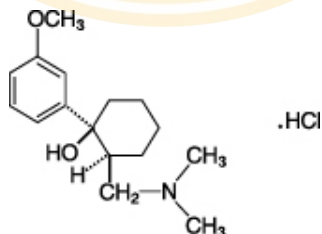
Penggunaan obat-obatan opioid direkomendasikan sebagai terapi lini kedua atau lini ketiga pada nyeri diabetik neuropati (Page *et al.*, 2012). Salah satu studi *multicenter*, randomisasi, dan plasebo terkontrol melaporkan bahwa tramadol memiliki efektivitas yang signifikan dalam memperbaiki fungsi fisik dan sosial pada pasien dengan diabetik neuropati, namun memberikan beberapa efek samping diantaranya *nausea*, konstipasi, pusing and *somnolence* (Harati *et al.*, 1998).

Penggunaan morfin juga efektif dalam menurunkan rata-rata nyeri harian pada pasien dengan diabetik neuropati dan postherpetik neuralgia (Gilron *et al.*, 2005). Selain itu pada beberapa studi klinis mengindikasikan penggunaan oxycodone untuk menurunkan intensitas nyeri dan memperbaiki kualitas hidup pasien dengan diabetik neuropati. Kombinasi *oxycodone* dengan gabapentin dapat meningkatkan efektivitas gabapentin dalam mengurangi nyeri pada diabetik neuropati. Aktivitas antihiperalgisik opioid terbukti meningkat bila digunakan bersama dengan amitriptilin, *moclobemide* dan *reboxetine* (Cegielska-Perun *et al.*, 2014).

a. Tramadol

Tramadol adalah analgesik sintetik yang bekerja secara sentral. Tramadol digunakan untuk meredakan nyeri sedang hingga berat (nyeri pasca operasi, nyeri kanker) pada pasien dewasa yang memerlukan terapi nyeri “*around the clock*” untuk waktu yang panjang. Mekanisme kerja tramadol adalah pengikatan senyawa induk dan metabolitnya pada reseptor opioid  $\mu$  serta hambatan lemah pada *reuptake* serotonin dan norepinefrin (Ultram ER (tramadol *extended release*) *prescribing information*, 2014).

Efek samping yang sering terjadi pada penggunaan tramadol adalah *dizziness*, *nausea*, konstipasi, nyeri kepala, dan *somnolence*. Tramadol beserta metabolitnya diabsorpsi cepat pada saluran cerna dengan bioavailabilitas rata-rata mencapai 75%. Tramadol mengalami metabolisme di hati oleh CYP2D6 and CYP3A4 melalui jalur N- dan O-demetilasi serta glukuronidasi/sulfatasi menjadi metabolit aktif M1 (*O-desmethyl tramadol*). Eliminasi utama tramadol dan metabolitnya melalui urin sebesar 90% dengan waktu paruh adalah 6-8 jam (Ultram ER (tramadol *extended release*) *prescribing information*, 2014). Dosis tramadol untuk nyeri diabetik neuropati berdasarkan pedoman AAN tahun 2011 adalah 210 mg per hari (AAN, 2011).

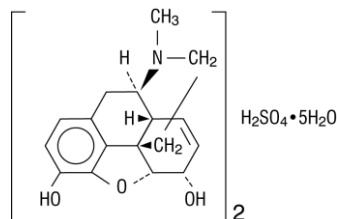


**Gambar 2.8** Struktur Tramadol HCl (Ultram ER (tramadol *extended release*) *prescribing information*, 2014)

### b. Morfin Sulfat

Morfin adalah analgesik narkotik agonis reseptor opiat yang bekerja secara sentral dengan menghambat jalur asenden nyeri sehingga dapat mengubah respon terhadap nyeri. Efek farmakologi penggunaan morfin meliputi analgesia, sedasi, euphoria, depresi napas, supresi batuk, konstipasi, dan miosis. Morfin digunakan untuk meredakan nyeri sedang hingga berat (nyeri pasca operasi, nyeri kanker) pada pasien dewasa yang memerlukan terapi nyeri “*around the clock*” untuk waktu yang panjang (MS Contin (*morphine sulfate controlled release*) *prescribing information*, 2009).

Efek samping yang sering terjadi pada penggunaan morfin adalah *nausea*, *vomiting*, efek pada sistem saraf pusat, dan depresi napas. Morfin diabsorpsi pada saluran cerna dengan bioavailabilitas bervariasi yaitu kurang dari 40%. Morfin mengalami metabolisme di hati melalui proses konjugasi dengan asam glukuronat menjadi *6-Glucuronide*, *3,6-diglucuronide*, *3-glucuronide*. Eliminasi utama morfin di urin sebagai metabolit inaktif sebesar 2-12% dan di feses sebesar 7-10% dengan waktu paruh adalah 2-4 jam (*immediate release*) (MS Contin (*morphine sulfate controlled release*) *prescribing information*, 2009). Dosis morfin untuk nyeri diabetik neuropati berdasarkan pedoman AAN tahun 2011 adalah 120 mg per hari (AAN, 2011).

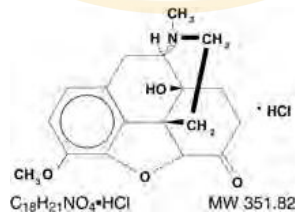


**Gambar 2.9** Struktur Morphine Sulfate (MS Contin (*morphine sulfate controlled release*) *prescribing information*, 2009)

c. *Oxycodone*

*Oxycodone* adalah analgesik narkotik agonis reseptor opiat yang bekerja secara sentral dengan menghambat jalur asenden nyeri sehingga dapat mengubah respon terhadap nyeri. Efek farmakologi penggunaan *oxycodone* meliputi analgesia, sedasi, depresi napas, depresi respon batuk, konstipasi, dan miosis. *Oxycodone extended release* digunakan untuk meredakan nyeri sedang hingga berat pada pasien dewasa yang memerlukan terapi nyeri “around the clock” untuk waktu yang panjang (RoxyCodone (Oxycodone HCl) *prescribing information*, 2008).

Efek samping yang sering terjadi pada penggunaan *oxycodone* adalah *nausea*, *vomiting*, *somnolence*, pruritus, mulut kering, konstipasi, berkeringat, dan depresi napas. *Oxycodone* diabsorpsi pada saluran cerna dengan bioavailabilitas oral 60-87%. *Oxycodone* mengalami metabolisme di hati melalui proses N-demetilasi oleh CYP3A menjadi *noroxycodone* (jalur metabolisme utama) dan melalui proses O-demetilasi oleh CYP2D6 menjadi *oxymorphone*. Eliminasi utama *oxycodone* dan metabolitnya melalui renal dengan waktu paruh 3,2-5 jam (sediaan konvensional) dan 4,5–8 jam (*extended release*) (AHFS, 2011). Dosis *oxycodone* untuk nyeri diabetik neuropati berdasarkan pedoman AAN tahun 2011 maksimum 120 mg per hari (AAN, 2011).

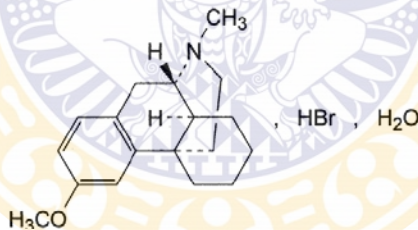


**Gambar 2.10** Struktur *Oxycodone* HCl (RoxyCodone (*Oxycodone* HCl) *prescribing information*, 2008

#### d. *Dextromethorphan*

*Dextromethorphan* adalah antagonis reseptor NMDA sintetik yang digunakan sebagai antitusif dan ekspektoran (Cohen *et al.*, 2015). Mekanisme kerja *dextromethorphan* dalam mengendalikan nyeri adalah mengikat reseptor NMDA di sumsum tulang belakang dan sistem saraf pusat sehingga menghalangi timbulnya nyeri akut dan kronis di pusat sensasi nyeri (Weinbroum *et al.*, 2000).

Efek samping yang sering terjadi pada penggunaan *dextromethorphan* adalah *nausea*, *vomiting*, *drowsiness*, *dizziness*, dan gangguan pencernaan. *Dextromethorphan* diabsorpsi cepat pada saluran cerna dan mengalami metabolisme di hati. Eliminasi utama *dextromethorphan* dan metabolitnya melalui renal dengan waktu paruh 2-4 jam (AHFS, 2011). Dosis *dextromethorphan* untuk nyeri diabetik neuropati berdasarkan pedoman AAN tahun 2011 adalah 400 mg per hari (AAN, 2011).



**Gambar 2.11** Struktur *Dextromethorphan* HBr (MHRA, 2012)

#### 2.3.1.4 Topikal

Obat-obatan topikal memiliki kelebihan dibandingkan dengan obat-obatan sistemik yaitu efek samping dan interaksi obat yang lebih sedikit sehingga menjadi terapi terpilih untuk pasien dengan beberapa masalah kesehatan (Wolff *et al.*, 2010; Peltier *et al.*, 2014).

a. *Capsaicin topical cream*

Krim *capsaicin* memberikan hasil yang efektif pada terapi nyeri neuropati (Deli *et al.*, 2013) dan telah disetujui sebagai agen topikal untuk terapi nyeri neuropati (Peltier *et al.*, 2014).

*Capsaicin* adalah suatu alkaloid yang diperoleh dari cabai dan merupakan agonis sementara reseptor vanilloid. Reseptor ini merupakan *ligand-gated, nonselective cation channel*, dan lebih dominan pada serabut saraf C tak bermielin dimana setelah paparan berulang pada penggunaan akan mendepleksi komponen substance P dan neurotransmitter lain. Depleksi and desensitisasi serabut saraf C mengurangi transmisi stimulus nyeri dari saraf perifer menuju sistem saraf pusat (Kulkantrakorn *et al.*, 2013).

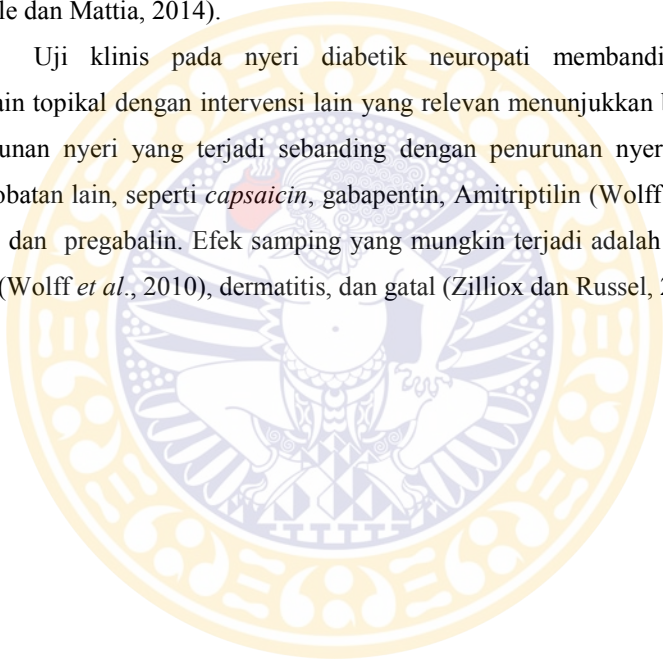
Hasil uji klinis menyarankan penggunaan krim *capsaicin* dengan rentang konsentrasi 0.025%-0.075% yang telah terbukti efektif pada pasien dengan diabetik neuropati (Vinik *et al.*, 2013). Penggunaan konsentrasi yang lebih tinggi tidak diindikasikan oleh karena resiko desensitisasi saraf sensorik nosiseptif yang akan meningkatkan resiko gangguan kulit pada pasien dengan diabetik neuropati (Vinik *et al.*, 2013). Selain itu, banyak pasien yang tidak dapat mentoleransi efek samping daripada *capsaicin* topikal, terutama rasa terbakar bila kontak dengan air hangat atau air panas dan pada cuaca panas.

Efek samping *capsaicin* diantaranya gatal, menyengat, eritema, sensasi terbakar sementara, serta nyeri pada aplikasi awal yang akan berkurang setelah aplikasi berulang (Groninger dan Schisler, 2012) menyebabkan beberapa pasien menghentikan terapi dengan krim *capsaicin* (Kulkantrakorn *et al.*, 2013).

b. Lidokain *patch*

Lidokain *patch* bekerja sebagai analgesik perifer dengan absorpsi sistemik minimal dan biasanya dikombinasikan dengan obat-obatan analgesik yang lain (Wolff *et al.*, 2010). Lidokain memblokir kanal natrium dan menetralkan hipereksitabilitas nosiseptor perifer yang berkontribusi pada terjadinya nyeri neuropati. Blokade ini mengurangi pelepasan ektopik dan meningkatkan ambang batas saraf perifer sensorik (Casale dan Mattia, 2014).

Uji klinis pada nyeri diabetik neuropati membandingkan lidokain topikal dengan intervensi lain yang relevan menunjukkan bahwa penurunan nyeri yang terjadi sebanding dengan penurunan nyeri oleh obat-obatan lain, seperti *capsaicin*, gabapentin, Amitriptilin (Wolff *et al.*, 2010) dan pregabalin. Efek samping yang mungkin terjadi adalah iritasi lokal (Wolff *et al.*, 2010), dermatitis, dan gatal (Zilliox dan Russel, 2011).





**Tabel II.5** Pedoman terapi diabetik neuropati (AAN, 2011)

	<b>Obat dan dosis yang direkomendasikan</b>	<b>Tidak direkomendasikan</b>
Level A	Pregabalin, 300–600 mg/hari	
Level B	Gabapentin, 900–3,600 mg/hari	Oxcarbazepine
	Sodium valproate, 500–1,200 mg/hari	Lamotrigine
	Venlafaxine, 75–225 mg/hari	Lacosamide
	Duloxetine, 60–120 mg/hari	Clonidine
	Amitriptyline, 25–100 mg/hari	Pentoxifylline
	Dextromethorphan, 400 mg/hari	Mexiletine
	Morphine sulphate, titrasi sampai 120 mg/hari	<i>Magnetic field treatment</i>
	Tramadol, 210 mg/hari	<i>Low-intensity laser therapy</i>
	Oxycodone, rata-rata 37 mg/hari, maks 120 mg/hari	<i>Reiki therapy</i>
	Capsaicin, 0.075% QID	
Isosorbide dinitrate spray		
<i>Electrical stimulation, percutaneous nerve stimulation 3–4 minggu</i>		

**Tabel II.6** Dosis dan frekuensi pemberian analgesik adjuvant untuk nyeri neuropati (PERDOSSI, 2011)

<b>Nama Obat</b>	<b>Dosis Oral (mg)</b>	<b>Frekuensi Pemberian</b>
Pregabalin	150-600	2 kali sehari
Gabapentin	300-1500	2-4 kali sehari
Karbamazepin	100-1000	2-4 kali sehari
Amitriptilin	100-200	4 kali sehari
<i>Nortriptyline</i>	10-150	2-4 kali sehari
<i>Venlafaxine</i>	75-375	2-3 kali sehari
<i>Duloxetine</i>	60-120	4 kali sehari

### 2.3.1.5 *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)*

*Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)* atau obat-obatan antiinflamasi non steroid sering digunakan sebagai pereda nyeri jangka pendek pada pasien penderita diabetik neuropati yang disertai nyeri muskuloskeletal dan neuroartropati

Obat-obatan antiinflamasi non steroid yang paling sering digunakan terdapat dalam tabel II.5 (PERDOSSI, 2011).

**Tabel II.7** Obat-obatan antiinflamasi non steroid yang paling sering digunakan (PERDOSSI, 2011)

<b>Nama Obat</b>	<b>Dosis Oral Harian</b>	<b>Jadwal Pemberian</b>
Aspirin	325-1000 mg	4-6 jam sekali
Kalium diklofenak	50-200 mg	8 jam sekali
Natrium diklofenak	50 mg	8 jam sekali
Ibuprofen	200-800 mg	4-8 jam sekali
Indometasin	25-50 mg	8-12 jam sekali
Indometasin farnesil	100-200 mg	12 jam sekali
Ketoprofen	25-75 mg	6-12 jam sekali
Deksketoprofen	12,5-25 mg	4-8 jam sekali
Asam mefenamot	250 mg	6 jam sekali
Naproxen	250-500 mg	12 jam sekali
Piroksikam	10-20 mg	12-24 jam sekali
Tenoksikam	20-40 mg	24 jam sekali
Meloksikam	7,5-15 mg	24 jam sekali
Celecoxib	100-200 mg	12 jam sekali
Ketorolak	10-30 mg	4-6 jam sekali
Asetaminofen	500-1000 mg	4 jam sekali

Efek samping obat-obatan antiinflamasi non steroid antara lain adalah nyeri abdominal, dispepsia, diare, muntah, nyeri kepala, dan sebagainya (PERDOSSI, 2011).

## 2.4 Nyeri Neuropati

### 2.4.1 Definisi

*The International Association for the Study of Pain (IASP)* mendefinisikan nyeri neuropati sebagai "nyeri yang bermula atau disebabkan oleh lesi primer atau disfungsi sistem saraf" (Merskey *et al.*, 1994) sedangkan *IASP Neuropathic Pain Special Interest Group* mendefinisikan nyeri neuropati sebagai "rasa sakit sebagai akibat langsung dari lesi atau penyakit sistem somatosensoris" (Treede *et al.*, 2008).

### 2.4.2 Klasifikasi Nyeri Neuropati

#### 2.4.2.1 Klasifikasi nyeri neuropati berdasarkan anatomi dan penyakit yang mendasari

Klasifikasi nyeri neuropati berdasarkan anatomi dan penyakit yang mendasari adalah sebagai berikut.

**Tabel II.8** Klasifikasi nyeri neuropati berdasarkan anatomi dan penyakit (Baron *et al.*, 2010)

Nyeri neuropati perifer	Neuropati fokal dan multifokal	Nyeri phantom, nyeri akibat transeksi saraf sebagian atau seluruhnya, neuroma, <i>entrapment syndromes</i> , postherpetik neuralgia, <i>diabetic mononeuropathy</i> , neuropati iskemik, pleksopati (radiasi, diabetik infiltratif, idiopatik, hereditier), trigeminal atau glossofaringeal neuralgia, kompresi vaskular.
	Neuropati menyeluruh ( <i>polyneuropathy</i> )	<b>Metabolik atau nutrisi</b> Diabetes, amiloidosis, hipotiroidism, beri-beri, pellagra

**Tabel II.8** Klasifikasi nyeri neuropati berdasarkan anatomi dan penyakit (Baron *et al.*, 2010) (lanjutan)

Nyeri neuropati perifer	Neuropati menyeluruh ( <i>polyneuropathy</i> )	<p><b>Obat-obatan</b> Antiretroviral, cisplatin, oxaliplatin, thalidomide, vincristine, methylthiouracil, disulfiram, ethambutol, isoniazid, nitrofurantoin, chloramphenicol, metronidazol, taxoid, aurum</p> <p><b>Toksin</b> Thallium, arsenic, acrylamide, ethylene oxide, dinitrophenol, pentachlorofenol</p> <p><b>Hereditier</b> <i>Amyloid neuropathy</i>, penyakit <i>Fabry's</i>, penyakit sensori hereditier dan <i>autonomic neuropathy</i>, <i>Paraneoplastic syndromes type 1</i> <i>Paraneoplastic peripheral neuropathy</i>, <i>Infective or post-infective, immune</i></p> <p>Inflamasi akut <i>polyradiculoneuropathy</i>. HIV, borreliosis</p> <p><b>Lain-lain</b> Neuropati Idiopatik <i>Erythromelalgia</i></p>
Nyeri neuropati sentral	Lesi vaskular di otak (lebih sering di batang otak dan talamus) dan saraf tulang belakang, Penyakit inflamasi: sklerosis berulang, trauma pada saraf tulang belakang serta cedera otak. Tumor Abses <i>Syringomyelia</i> dan <i>syringobulbia</i> Penyakit Parkinson	
Nyeri campuran	<i>low back pain</i> kronik dengan radikulopati Nyeri regional kompleks Nyeri kanker dengan invasi pleksus malignan	

#### 2.4.2.2 Klasifikasi nyeri neuropati berdasarkan waktu

Nyeri neuropati akut berlangsung selama 6-12 minggu sedangkan nyeri neuropati kronik lebih dari 12 minggu. (Hayes *et al.*, 2002; Gray, 2008).

#### 2.4.2.3 Klasifikasi nyeri neuropati berdasarkan intensitas

Nyeri neuropati dikelompokkan sebagai ringan, sedang, dan berat.

#### 2.4.3 Patofisiologi

Terdapat dua mekanisme terjadinya nyeri neuropati, yaitu mekanisme perifer dan mekanisme sentral (Nurmikko *et al.*, 1999).

a. Mekanisme perifer :

1. Sensitisasi nosiseptor yang silent dan tidak terlindung
2. *Sprouting* kolateral
3. Peningkatan aktivitas akson yang rusak dan tunas-tunasnya
4. Hantaran impuls abnormal dari sel ganglion radiks dorsalis
5. Invasi ganglion radiks dorsalis oleh serabut pascaganglionik simpatis
6. Pergantian fenotipe

b. Mekanisme sentral :

1. Hipereksitabilitas dari neuron sentral (sensitisasi sentral)
2. Reorganisasi hubungan sinaptik dalam medula spinalis dan dimana saja dalam sistem saraf pusat (sensitisasi sentral)
3. Kerusakan inhibisi (penghambatan segmental dan non segmental)

#### 2.4.4 Manifestasi Klinis

Nyeri spontan dapat bersifat terus-menerus atau *proxysmal*. Nyeri spontan yang bersifat terus-menerus dapat dideskripsikan sebagai nyeri “terbakar”, sensasi dingin atau membeku, menyengat, “*electric shock*”, nyeri tertusuk jarum, “*shooting*”, menusuk, kram, berdenyut, atau tajam. Sedangkan nyeri episodik atau paroxysmal biasanya berlangsung sesaat dan dideskripsikan sebagai “*shooting*”, “*electric shock*” atau sensasi menusuk (Baron *et al.*, 2010).

Sedangkan nyeri bangkitan (hiperalgesia, alodinia) dapat dipicu oleh sentuhan ringan, tekanan ringan, panas atau dingin dan dapat disertai fenomena “*after sensation*”. Parestesia and disestesia juga biasanya menyertai nyeri dideskripsikan sebagai sensasi merangkak, mati rasa, gatal dan kesemutan. Kondisi komorbid juga dapat memperburuk nyeri neuropati, meliputi menurunnya kualitas tidur, depresi, dan kecemasan (Baron *et al.*, 2010).

#### 2.4.5 Diagnosis dan Assessment

Nyeri neuropati dapat didiagnosis dengan mengkaji riwayat dari nyeri dan menggunakan pemeriksaan neurologis yang adekuat. Studi pelengkap, termasuk tes darah dan serologi, studi elektrofisiologi, *imaging* akan memberikan kontribusi informasi tentang etiologi penyakit yang mendasari dan akibat dari penyakit tersebut (Gilon *et al.*, 2006).

#### 2.4.5.1 Wawancara dan Kuisisioner

Tahap awal dalam diagnosis dan evaluasi nyeri adalah pengkajian riwayat nyeri meliputi :

- a. sifat nyeri;
- b. durasi nyeri;
- c. pola waktu timbulnya nyeri;
- d. intensitas nyeri;
- e. konteks dan jenis onset nyeri;
- f. adanya faktor penghilang nyeri;
- g. adanya faktor yang memperparah nyeri;
- h. topografi dan distribusi nyeri;
- i. adanya gejala positif lain seperti parestesia;
- j. sifat nyeri spontan atau bergantung pada rangsangan;
- k. akibat pada aktivitas sehari-hari dan kualitas tidur.

Skrining pada nyeri neuropati bertujuan untuk membedakan nyeri neuropati yang timbul berdasarkan patofisiologinya dan gejala yang ditimbulkan. Alat skrining yang digunakan dapat memberikan informasi tentang distribusi nyeri, saraf yang bermasalah, dan efektivitas terapi nyeri yang diberikan (Cruccu *et al.*, 2004). Macam-macam kuisisioner untuk skrining nyeri neuropati diantaranya :

- a. LANSS (*Leedes Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Scale*) adalah alat skrining pertama untuk diagnosis nyeri neuropati yang terdiri atas lima buah pertanyaan tentang deskripsi gejala nyeri dan 2 pertanyaan tentang pemeriksaan klinis. Sensitifitas dan spesifisitas alat ini berkisar pada rentang 82%- 91% dan 80% - 94% (Bennett, 2001).

- b. NPQ (*Neuropathic Pain Questionnaire*) terdiri atas 12 pertanyaan, lima diantaranya tentang sensasi dan respon sensoris dan dua tentang pengaruhnya. Sensitifitas dan spesifisitas alat ini sebesar 66% dan 74% (Krause *et al.*, 2003).
- c. DN4 (*Douleur Neuropathique en 4 questions*) terdiri atas tujuh buah pertanyaan berkaitan dengan pemeriksaan klinis. Alat ini mudah digunakan dan hasil 4/10 atau lebih menyatakan positif nyeri neuropati. Sensitifitas dan spesifisitas alat ini sebesar 83% dan 90% (Bouhassira *et al.*, 2005).
- d. ID-Pain tidak memerlukan pemeriksaan klinis dan dirancang untuk skrining keberadaan komponen neuropati. Kuisisioner ini terdiri atas 5 buah pertanyaan tentang gejala sensoris dan satu buah pertanyaan tentang keberadaan nyeri pada sendi (identifikasi nyeri nosiseptif) (Portenoy, 2006).
- e. PainDetect terdiri atas tujuh buah pertanyaan untuk dekripsi sensasi sensoris dengan rentang pilihan jawaban tidak pernah sampai dengan sangat kuat dan dua buah pertanyaan berhubungan dengan ciri spasial dan temporal pola nyeri. Kuisisioner ini tidak memerlukan pemeriksaan klinis. Sensitifitas dan spesifisitas kuisisioner ini sebesar 85% dan 80% (Freynhagen *et al.*, 2006).
- f. NPS (*Neuropathic Pain Scale*) terdiri atas dua belas pertanyaan yang diisi sendiri oleh individu tentang intensitas dan sifat nyeri (Galer *et al.*, 1997).



- g. NPSI (*Neuropathic Pain Symptoms Inventory*) terdiri atas sepuluh pertanyaan deskripsi nyeri deskriptor dan dua pertanyaan tentang pola temporal nyeri, yang memungkinkan untuk membedakan dan mengidentifikasi lima ciri yang berbeda pada nyeri dan sensitive terhadap terapi (Bouhassira *et al.*, 2004).
- h. StEP (*Standardized Evaluation of Pain*) menggabungkan enam belas buah pertanyaan dalam wawancara dan dua puluh tiga pemeriksaan klinis untuk mengevaluasi gejala terkait nyeri serta membedakannya dengan jenis nyeri lain dan mekanismenya (Scholz *et al.*, 2009).

**ID PAIN**

1. Apakah nyeri terasa seperti kesemutan ?  
 YA (+ 1 poin)       Tidak (0 Poin)
2. Apakah nyeri terasa panas/membakar ?  
 YA (+ 1 poin)       Tidak (0 Poin)
3. Apakah terasa kebas/baal ?  
 YA (+ 1 poin)       Tidak (0 Poin)
4. Apakah nyeri terasa seperti kesetrum ?  
 YA (+ 1 poin)       Tidak (0 Poin)
5. Apakah nyeri bertambah hebat bila tersentuh ?  
 YA (+ 1 poin)       Tidak (0 Poin)
6. Apakah nyeri hanya terasa di persendian/otot/gigi/lainnya ?  
 YA (+ 1 poin)       Tidak (0 Poin)

**TOTAL SKOR**

Skor total minimum = -1  
 Skor total maksimum = 5

Jika skor anda >2, tanyakan pada Dokter tentang kemungkinan Anda menderita nyeri neuropatik

Handwritten marks on the right side: 5, 4, x, 3, 2, 1

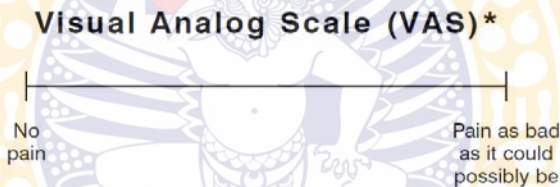
Gambar 2.12 ID Pain Screening Questionnaire (Portenoy, 2006)

#### 2.4.5.2 Intensitas Nyeri

Pengukuran intensitas nyeri sangat penting pada saat merawat pasien dengan nyeri akut dan kronis. Meskipun tidak ada skala cocok untuk semua pasien, Dalton dan McNaull (Dalton dan McNaull, 1998) menganjurkan penggunaan skala universal dari 0-10 untuk penilaian

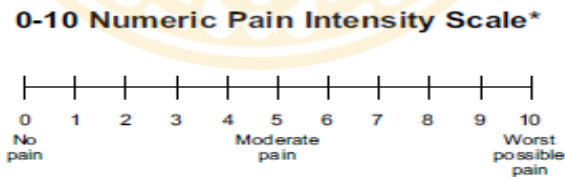
intensitas nyeri pada pasien dewasa, dengan menggunakan skala nyeri dengan nilai 0 sebagai tidak adanya rasa nyeri dan 10 sebagai nyeri terburuk yang bisa dibayangkan. Pasien dapat menilai nyeri mereka saat ini, nyeri setelah intervensi, dan nyeri selama 24 jam terakhir sehingga dapat melihat apakah nyeri memburuk atau membaik. Skala wajah Wong /Baker merupakan representasi visual dari skala numerik (Wong dan Whaley, 1986). Meskipun skala wajah dikembangkan untuk digunakan pada pasien anak, skala ini terbukti berguna untuk pasien lansia dan pasien dengan kesulitan berbicara atau kendala bahasa.

a. *Visual Analog Scale (VAS)*



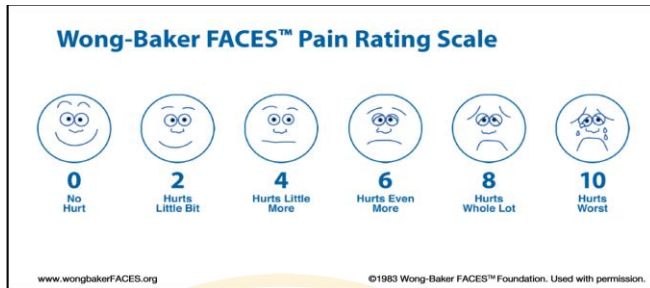
**Gambar 2.13** *Visual Analog Scale (VAS)* (AHCPR, 1992)

b. *Numerik Pain Scale (NPS)*



**Gambar 2.14** *Numeric Pain Scale (NPS)* (AHCPR, 1992)

### c. *Paediatric Pain Scale*



**Gambar 2.15** *Wong-Baker Pain Scale* (Wong *et al.*, 2001)

#### 2.4.5.3 Penilaian Komorbiditas

Komorbiditas diakui sebagai faktor utama yang mempengaruhi hasil dari nyeri neuropati. Gangguan paling umum yang dialami adalah terkait kualitas tidur yang buruk, depresi, dan kecemasan. PHQ-9 dan MOS *sleep questionnaire* digunakan untuk melacak komorbiditas yang telah didapatkan pada skrining nyeri neuropati menggunakan PainDETECT (Hays & Stewart, 1992; Lowe *et al.*, 2004).

#### 2.4.5.4 Pemeriksaan Neurologis

Kerusakan pada sistem somatosensoris mengakibatkan penyebaran kerusakan ke daerah dengan inervasi terkait. Pemeriksaan “bedside” yang telah terstandarisasi pada pasien dengan nyeri neuropati meliputi uji-uji pada sentuhan, tekanan, getaran, tusukan jarum, sensasi panas dan dingin (Arning dan Baron, 2009).

Respon-respon yang terlihat diurutkan dengan urutan normal, menurun, atau meningkat. Alodinia dan hiperalgesia sebaiknya dikuantifikasi dengan mengukur intensitas nyeri dan area yang dipengaruhi. Sensasi sentuhan dapat dinilai dengan menyentuh kapas (*cotton swab*) atau *von Frey* dengan kekuatan 2 g dan 26 g pada kulit,

sensasi tertusuk dengan respon terhadap rangsangan jarum atau bahan yang tajam, sensasi panas dan dingin dengan mengukur respon terhadap rangsangan termal (menggunakan bahan logam yang dipanaskan sampai suhu 40°C atau 20°C), sensasi getaran dengan respon terhadap garpu tala (Arning dan Baron, 2009).

#### 2.4.5.5 Pemeriksaan Penunjang

##### a. Neurofisiologi Klinis

Uji neurofisiologik menilai aktivitas pada saraf sensoris yang paling besar dan paling cepat serta serabut saraf motorik yang tidak bermielin (Cruccu *et al.*, 2010).

##### b. Uji Kuantitatif Sensorik

*Quantitative sensory testing* (QST) mengukur ambang sensorik nyeri, sentuhan, getaran, sensasi panas dan dingin (Rolke *et al.*, 2006). QST dapat membantu pengukuran efek terapi pada alodinia dan hiperalgesia dan dapat membedakan efek terapi nyeri pada bagian yang berbeda (rekomendasi level A pada pedoman penilaian nyeri neuropati dari EFNS) (Cruccu *et al.*, 2010).

##### c. Uji Fungsi Otonomik

Evaluasi otonomik merupakan tahap yang penting untuk memperbaiki diagnosis nyeri neuropati berdasarkan pada hubungan nyeri neuropati dan tanda-tanda disfungsi otonomik (mulut kering, mata kering, perubahan warna kulit, suhu, berkeringat, edema, hipotensi ortostatik, dan lain-lain). Uji yang paling tepat adalah *quantitative sudomotor axon reflex test* (QSART), *thermoregulatory sweat test*, respon denyut jantung terhadap pernapasan yang dalam, rasio *Val salva*, dan temperatur permukaan kulit (Novak *et al.*, 2001).

#### d. Biopsi Kulit

Studi histologis serabut saraf tak bermielin memberikan informasi diagnostik ketika hanya ada sedikit atau tidak ada bukti klinis neuropati, misalnya ketika pasien mengeluh nyeri terbakar pada kaki dan untuk membedakan kondisi yang mirip dengan neuropati. Dengan biopsi kulit juga dapat dilakukan pengukuran morfologi dan kepadatan serabut saraf epidermal serta pembengkakan akson (Devigli *et al.*, 2003; Kennedy, 2004).

#### e. Laser Evoked Potential

*Laser evoked potential* (LEP) menggunakan stimulasi radiasi panas yang dihantarkan oleh stimulator berupa laser, menghasilkan aktivasi serabut saraf aferen dan ujung saraf bebas secara selektif (A- $\delta$  dan C) (Bromm *et al.*, 1984). Jaringan kortikal yang menghasilkan LEP mampu mendeteksi perubahan yang secara tiba-tiba terjadi dalam input sensorik, tetapi jauh lebih baik dalam mendeteksi perubahan yang lambat. Temuan dari supresi LEP membantu dalam diagnosis nyeri neuropati (rekomendasi level A pada pedoman *assessment* nyeri neuropati dari EFNS) (Cruccu *et al.*, 2009).

#### 2.4.6 Pertimbangan Terapi Nyeri Neuropati

Beberapa pedoman terapi berdasarkan *evidence based medicine* (EBM) telah menunjukkan hasil yang bermanfaat untuk mengurangi bahkan menghilangkan nyeri. Berbagai studi menyebutkan tingkat penurunan nyeri yang berbeda yaitu mencapai 30% dan beberapa mencapai 50%. Evaluasi pengobatan yang telah diteliti hanya terbatas pada dua kondisi yaitu diabetik neuropati perifer dan postherpetik neuralgia (Attal *et al.*, 2006).

Terdapat tiga kelas yang digunakan sebagai lini pertama yaitu antidepresan trisiklik (TCAs) dan *selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* (SNRI), *calcium channel  $\alpha_2$ - $\delta$  ligands* (pregabalin dan gabapentin), dan lidokain topikal (lidokain patch 5%). Opioid secara umum direkomendasikan sebagai lini kedua kecuali pada kasus tertentu dapat direkomendasikan sebagai lini pertama dan juga digunakan pada lini ketiga. Penggunaan terapi kombinasi secara individual sebagai analgesik pada nyeri neuropati lebih banyak daripada monoterapi walaupun disertai peningkatan efek samping, ketidaknyamanan, resiko interaksi obat, dan masalah biaya (O'Connor dan Dworkin, 2009).

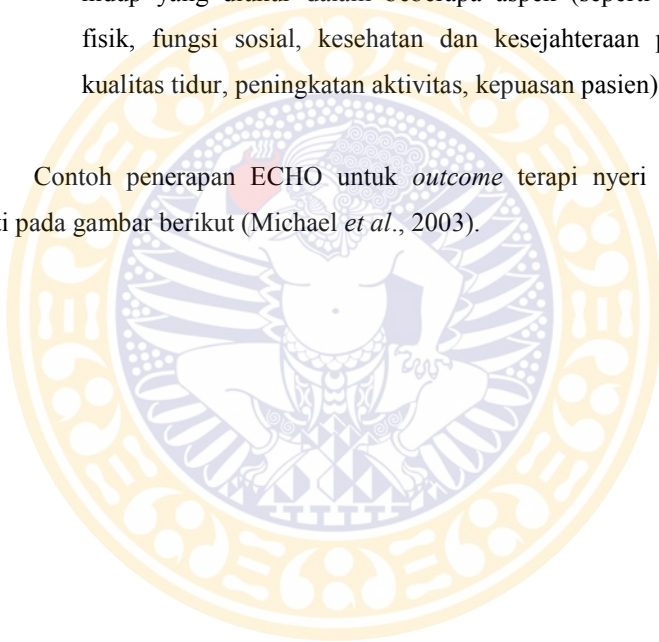
#### 2.4.7 Outcome Terapi

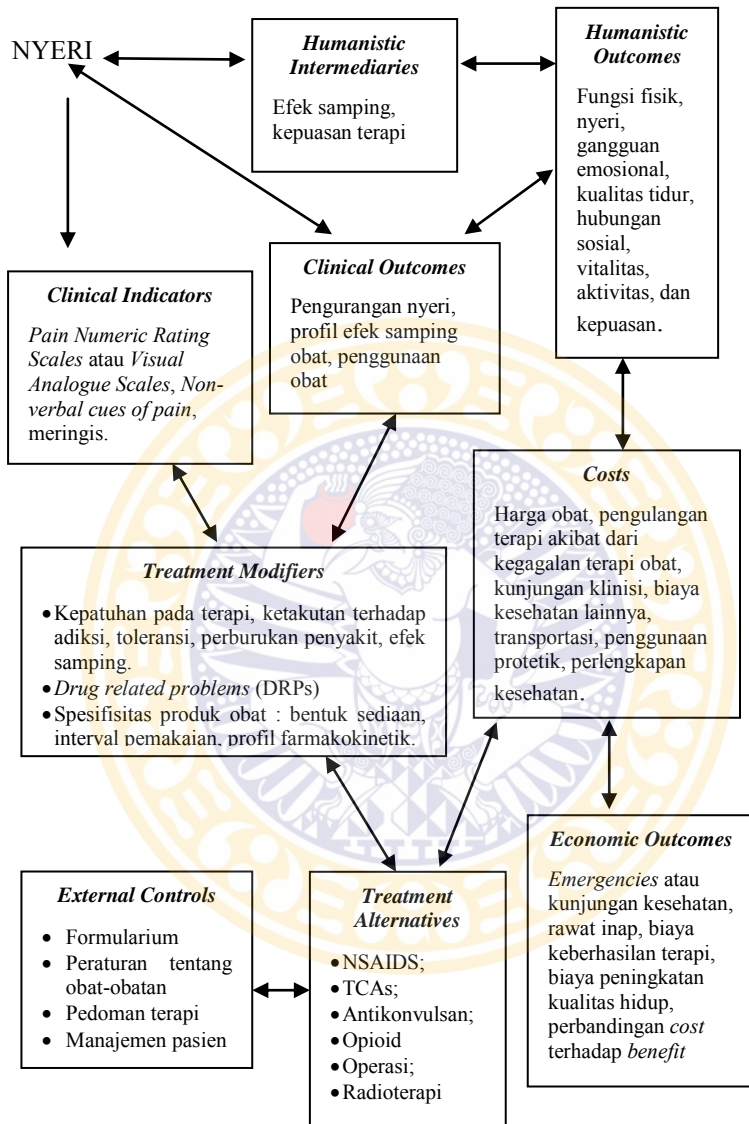
Berdasarkan *Economic, Clinical dan Humanistic Outcomes* (ECHO), *outcome* terapi diklasifikasikan menjadi tiga dimensi umum yaitu *outcome* klinis, ekonomi, dan humanistik. Dimensi ini didefinisikan sebagai berikut :

- a. *Clinical outcomes*: peristiwa medis yang terjadi sebagai akibat dari penyakit atau pengobatan (seperti pengurangan nyeri, profil efek samping).

- b. *Economic outcomes: direct, indirect, dan intangible costs* yang dibandingkan dengan hasil terapi (seperti *emergencies* atau kunjungan kesehatan, biaya perawatan rumah sakit, biaya dari penurunan atau hilangnya produktivitas, obat-obatan dan perbekalan kesehatan).
- c. *Humanistic outcomes*: konsekuensi dari penyakit atau pengobatan pada status fungsional pasien atau kualitas hidup yang diukur dalam beberapa aspek (seperti fungsi fisik, fungsi sosial, kesehatan dan kesejahteraan pasien, kualitas tidur, peningkatan aktivitas, kepuasan pasien).

Contoh penerapan ECHO untuk *outcome* terapi nyeri adalah seperti pada gambar berikut (Michael *et al.*, 2003).





**Gambar 2.16** Contoh penerapan ECHO untuk *outcome* terapi nyeri  
(Michael *et al.*, 2003)



## 2.5 *Drug Utilization Studies (DUS)*

### 2.5.1 Definisi DUS

*World Health Organization (WHO)* pada tahun 1997 mendefinisikan *drug utilization (DU)* sebagai kegiatan pemasaran, distribusi, resep, dan penggunaan obat-obatan di masyarakat dengan penekanan khusus pada dampak yang medis yang dihasilkan, konsekuensi sosial dan ekonomi (*WHO Expert Committee, 1977*).

### 2.5.2 Cakupan DUS

Tujuan utama penelitian DU adalah memfasilitasi penggunaan obat yang rasional dimana resep obat didokumentasikan dalam dosis optimal, indikasi yang tepat, informasi yang benar dan dengan harga yang terjangkau. Selain itu, penelitian DU dapat membantu menetapkan prioritas untuk alokasi anggaran kesehatan yang rasional (*WHO, 2003*).

Evaluasi penggunaan obat atau studi penggunaan obat (*DUS*) merupakan proses pengembangan kualitas secara berkelanjutan, resmi dan sistematis yang dirancang untuk (*Sachdeva et al., 2010*) :

- a. *Review* penggunaan obat dan/atau pola persepsian obat.
- b. Menyediakan *feedback* hasil kepada klinisi.
- c. Mengembangkan kriteria dan standar sehingga dapat mendeskripsikan penggunaan obat yang optimal.
- d. Meningkatkan penggunaan obat yang tepat melalui pendidikan dan intervensi lainnya dengan cara mengamati pola penggunaan obat untuk pengobatan penyakit tertentu yang sesuai dengan rekomendasi atau pedoman saat ini.
- e. Menyediakan *feedback* berupa data hasil penggunaan obat kepada penulis resep.

- f. Menghubungkan jumlah kasus tentang efek samping terhadap jumlah pasien yang terkena efek samping.
- g. Evaluasi penggunaan obat pada tingkat populasi berdasarkan jenis kelamin, usia, kelas sosial, dan lain-lain.
- h. Memasukkan konsep kesesuaian yang harus dinilai relatif terhadap indikasi untuk pengobatan, penyakit yang timbul bersamaan (yang mungkin kontraindikasi atau terganggu dengan terapi obat yang dipilih) dan penggunaan obat lain (interaksi). Dengan demikian, dapat didokumentasikan tingkat ketidaksesuaian persepan obat dan juga terkait efek samping, klinis, konsekuensi ekologi dan ekonomi.

### 2.5.3 Tipe Informasi Penggunaan Obat

Fokus utama DUS adalah pada obat dimana penggunaan obat tunggal atau sekelompok obat diteliti. Fokus selanjutnya adalah pada indikasi dimana penggunaan obat untuk kondisi tertentu diteliti (Sachdeva *et al.*, 2010). Tipe informasi penggunaan obat dideskripsikan di bawah ini (Sjoqvist and Birkett, 2003) :

- a. Informasi berdasarkan obat

Meliputi informasi tentang jumlah penggunaan obat, agregasi penggunaan obat dalam berbagai tingkatan, informasi tentang indikasi, regimentasi dosis dan bentuk sediaan obat.

- b. Informasi berdasarkan masalah

Informasi tentang bagaimana suatu masalah dapat diatasi (seperti pada hipertensi, depresi, dan ulser gastritis).

- c. Informasi tentang pasien

Data demografi pasien sangat penting dan berguna. Distribusi usia pasien, data tentang komorbiditas pasien berguna untuk menentukan pilihan

terapi obat dan efek samping yang mungkin terjadi. Informasi kuantitatif seperti pengetahuan, kepercayaan, persepsi dan sikap pasien terhadap obat berguna untuk merancang informasi konsumen dan program edukasi.

d. Informasi tentang pembuat resep

Perbedaan pada persepsian obat seringkali memiliki kekurangan pada penjelasan yang rasional dan analisis faktor-faktor yang mempengaruhi kebiasaan persepsian sangat penting untuk memahami bagaimana dan mengapa obat yang diresepkan.

e. Farmakoekonomi

DUS juga mengevaluasi dampak ekonomi layanan dan teknologi kesehatan. Hal ini mencakup studi tentang bagaimana metode farmakoterapi mempengaruhi pemanfaatan sumber daya di bidang kesehatan.

#### 2.5.4 Tipe DUS

Terdapat dua macam tipe DUS yaitu kualitatif dan kuantitatif (Sachdeva *et al.*, 2010).

##### 2.5.4.1 DUS Kualitatif

DUS kualitatif merupakan kegiatan multidisipliner yang mengumpulkan, mengatur, menganalisis dan melaporkan informasi tentang penggunaan obat. DUS kualitatif biasanya meneliti penggunaan obat tertentu atau kondisi tertentu yang mencakup beberapa kriteria diantaranya kriteria kualitas, kebutuhan medis dan kesesuaian layanan kesehatan. Kriteria penggunaan obat berdasar pada indikasi, dosis, frekuensi penggunaan, dan durasi terapi. Studi kualitatif menilai kesesuaian penggunaan obat dan umumnya mengaitkan data persepsian dengan alasan (indikasi) persepsian.

#### 2.5.4.2 DUS Kuantitatif

DUS kuantitatif melibatkan pengumpulan, pengorganisasian dan menampilkan perkiraan ukuran penggunaan obat. Informasi ini secara umum digunakan untuk membuat keputusan mengenai dan persiapan anggaran dana dan pembelian obat-obatan. Kombinasi DUS kualitatif dan kuantitatif dapat memberikan informasi tentang pola dan jumlah penggunaan obat serta kualitas dari penggunaan obat.

#### 2.5.5 Rancangan Penelitian

Terdapat bermacam-macam metode dalam DUS. Penelitian observasional merupakan metode yang paling banyak dilakukan. Jenis-jenis penelitian observasional diantaranya (Sachdeva *et al.*, 2010) :

a. *Cross-sectional*

Meneliti penggunaan obat pada suatu waktu tertentu. Terdapat pula rancangan penelitian pre dan post yaitu meneliti penggunaan obat sebelum dan setelah intervensi untuk memperbaiki kualitas persepsian obat.

b. *Prospektif*

Mengevaluasi terapi obat yang direncanakan pasien sebelum obat diberikan.

c. *Concurrent*

Penelitian dilakukan selama terapi berjalan serta dilakukan pemantauan terhadap terapi tersebut. Penelitian ini melibatkan penggunaan hasil tes laboratorium dan data pemantauan lainnya jika diperlukan.

d. *Retrospektif*

Meninjau terapi obat setelah pasien menyelesaikan rangkaian terapi.

### 2.5.6 Identifikasi Obat

Obat dengan volume penggunaan yang besar, harga yang tinggi, atau frekuensi kejadian efek samping yang besar merupakan subyek dari DUS. Target umum DUS meliputi (Sachdeva *et al.*, 2010) :

- a. Obat yang sering diresepkan
- b. Interaksi obat yang potensial terjadi
- c. Obat yang mahal
- d. Obat baru
- e. Obat dengan indeks terapetik sempit
- f. Obat yang menyebabkan efek samping yang serius
- g. Obat yang digunakan oleh pasien dengan faktor risiko tinggi (misalnya pasien usia lanjut, pasien anak-anak)
- h. Obat yang digunakan pada manajemen kondisi umum (misalnya RTI atau UTI)

### 2.5.7 Rancangan Lembar Pengumpul Data

Pembatasan pengumpulan data pada saat melakukan DUS merupakan hal yang sangat penting. Pembatasan tersebut meliputi aspek paling penting dan relevan dari penggunaan obat serta faktor-faktor yang dapat mempengaruhi. Beberapa aspek penggunaan obat yang biasanya disurvei selama DUS antara lain (Sachdeva *et al.*, 2010) :

- a. Data demografi pasien
- b. Informasi tentang pembuat resep
- c. Keparahan penyakit
- d. Komorbiditas

- e. Indikasi dan kontraindikasi penggunaan obat
- f. Efek samping
- g. Informasi Dosis
- h. Duplikasi obat atau kelompok obat
- i. Persiapan dan administrasi
- j. Interaksi obat-obat dan obat-makanan
- k. Pemantauan terapi obat
- l. Edukasi pasien
- m. Biaya terapi

## **2.6 *Drug Related Problems (DRPs)***

### **2.6.1 Definisi DRP**

Permasalahan terkait obat (*Drug Related Problems/DRPs*) adalah suatu peristiwa pada terapi obat yang mengganggu atau berpotensi mengganggu pencapaian hasil terapi yang diinginkan (PCNE, 2010). Permasalahan terapi obat (*Drug Therapy Problems*) adalah setiap kejadian yang tidak diinginkan, dialami oleh seorang pasien yang melibatkan atau diduga melibatkan terapi obat sehingga dapat mengganggu tercapainya tujuan terapi yang diinginkan (Cipolle *et al.*, 2007).

### **2.6.2 Klasifikasi DRP**

Menurut Cipolle (2007), DRPs diklasifikasikan sebagai berikut (Cipolle *et al.*, 2007) :

- a. Perlu untuk terapi tambahan
- b. Terapi yang tidak perlu
- c. Obat yang salah

- d. Dosis terlalu rendah
- e. Reaksi obat yang merugikan
- f. Dosis terlalu tinggi
- g. Masalah kepatuhan pasien



**Tabel II.9** Klasifikasi DRP menurut PCNE versi 6.2 tahun 2010

<b>Klasifikasi DRPs</b>	<b>Kode 6.2</b>	<b>Domain Primer</b>
Klasifikasi Permasalahan Terkait Obat (DRPs)	P-1	<b>Efektivitas Terapi</b> Timbulnya masalah yang potensial terkait terapi obat
	P-2	<b>Efek samping</b> Pasien menderita atau mungkin akan menderita efek obat yang merugikan
	P-3	<b>Biaya pengobatan</b> Terapi obat lebih mahal daripada yang diperlukan
	P-4	Lain-lain
Klasifikasi Penyebab Permasalahan Terkait Obat (DRPs)	C-1	<b>Pemilihan obat</b> Penyebab DRPs berkaitan dengan pemilihan obat
	C-2	<b>Bentuk sediaan obat</b> Penyebab DRPs berkaitan dengan pemilihan bentuk sediaan obat
	C-3	<b>Pemilihan dosis</b> Penyebab DRP berkaitan dengan dosis dan jadwal penggunaan obat
	C-4	<b>Durasi terapi</b> Penyebab DRPs berkaitan dengan durasi terapi
	C-5	<b>Proses Penggunaan Obat</b> Penyebab DRPs berkaitan dengan cara pasien menggunakan obat di luar instruksi penggunaan pada etiket
	C-6	<b>Persediaan/Logistik</b> Penyebab DRPs berkaitan dengan ketersediaan obat saat <i>dispensing</i>



**Tabel II.9** Klasifikasi DRP menurut PCNE versi 6.2 tahun 2010 (lanjutan)

Klasifikasi DRPs	Kode 6.2	Domain primer
Klasifikasi Penyebab Permasalahan Terkait Obat (DRPs)	C-7	<b>Pasien</b> Penyebab DRPs berkaitan dengan kepribadian atau perilaku pasien
	C-8	Lain-lain
Klasifikasi Intervensi Permasalahan Terkait Obat (DRPs)	I-0	Tidak ada intervensi
	I-1	Pada tahap peresepan
	I-2	Pada tahap pasien
	I-3	Pada tahap pengobatan/terapi
	I-4	Intervensi lain
<i>Outcome</i> dari Intervensi Permasalahan Terkait Obat (DRPs)	O-0	<i>Outcome</i> intervensi tidak diketahui
	O-1	Masalah terselesaikan
	O-2	Sebagian masalah terselesaikan
	O-3	Masalah tidak terselesaikan

## BAB III

### KERANGKA KONSEPTUAL

#### 3.1 Uraian Kerangka Konseptual

Diabetik neuropati merupakan salah satu bentuk komplikasi kronik diabetes melitus disamping retinopati, nefropati, kardiomiopati, vaskulopati, dermatopati, dan ensefalopati (Balakumar *et al.*, 2009). Diabetik neuropati didefinisikan sebagai adanya gejala atau tanda-tanda disfungsi saraf perifer pada penderita diabetes setelah mengesampingkan penyebab-penyebab lainnya seperti faktor herediter, trauma, kompresi, metabolik, toksin, nutrisi, infeksi, *immune mediated*, neoplastik dan penyakit sistemik sekunder lainnya (Vinik *et al.*, 2008).

Beberapa studi mengemukakan bahwa salah satu faktor resiko terjadinya diabetik neuropati pada pasien diabetes melitus baik tipe 1 maupun tipe 2 adalah kontrol glukosa darah yang buruk (Tesfaye *et al.*, 1996). Di samping itu, perburukan gejala juga berhubungan dengan penambahan usia, hipertensi, lamanya menderita diabetes, dislipidemia, merokok, dan konsumsi alkohol yang tinggi (Dorsey *et al.*, 2009).

Sampai saat ini terdapat dua teori mengenai etiologi dan patogenesis diabetik neuropati yaitu faktor metabolik dan vaskular. Interaksi keduanya menunjukkan keterlibatan pada semua tingkatan diabetik neuropati (Cameron *et al.*, 2001). Hilangnya serabut saraf merupakan penyebab menurunnya kepekaan pada diabetik neuropati (Cameron *et al.*, 2001). Biopsi saraf sural menunjukkan adanya kelainan mikrovaskular pada pembuluh endoneurial seperti penebalan membran, proliferasi sel endotel, dan hipertrofi (Malik *et al.*, 1993) serta penurunan tekanan oksigen (Newrick *et al.*, 1986) pada pasien diabetes dengan diabetik neuropati.

Nyeri pada diabetik neuropati ditandai dengan rasa geli, terbakar, linu, pedih, dan sensasi "electric shock" (Tesfaye *et al.*, 2013; Bansal *et al.*, 2006). Intensitas nyeri yang timbul adalah sedang hingga parah dan paling parah pada malam hari sehingga mengakibatkan gangguan tidur pada pasien. Nyeri tersebut juga dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien, menurunkan aktivitas sehari-hari, dan mengakibatkan terjadinya depresi (Tesfaye *et al.*, 2013; Quattrini dan Tesfaye, 2003; Gore *et al.*, 2005). Tujuan terapi pada pasien dengan diabetik neuropati adalah pengatasan nyeri, perbaikan kontrol glukosa darah, pengembalian fungsi saraf, serta edukasi pasien (Kuritzky dan Samraj, 2009). Beberapa pedoman terapi telah merekomendasikan penggunaan terapi farmakologi yang telah disetujui dan *off-label* untuk mengurangi nyeri dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

Terapi tersebut meliputi golongan antidepresan, antikonvulsan, analgesik, dan obat-obatan topikal (Argoff *et al.*, 2006; Bril *et al.*, 2011; Tan *et al.*, 2010). Terapi obat-obatan TCAs untuk manajemen nyeri neuropati didukung oleh beberapa RCTs dan telah ditetapkan sebagai terapi lini pertama pada beberapa pedoman terapi, namun penggunaannya terbatas oleh tingginya frekuensi dan keparahan dari efek samping yang ditimbulkan. Oleh karena itu saat ini obat-obatan antikonvulsan lebih banyak digunakan karena efek sampingnya lebih dapat ditoleransi. Gabapentin dan pregabalin terikat pada *voltage-gated calcium channels* di  $\alpha 2\text{-}\delta$  subunit dan menghambat pelepasan neurotransmiter.

Keduanya menunjukkan efek terapi dibandingkan dengan plasebo pada beberapa kondisi nyeri neuropati (Dworkin *et al.*, 2007; Finnerup *et al.*, 2005). Walaupun interaksi gabapentin dan pregabalin dengan obat lain rendah, keduanya dapat menyebabkan sedasi dan sakit kepala yang dapat dihindari dengan memulai terapi pada dosis rendah dan diikuti peningkatan dosis secara bertahap. Regimentasi dosis kedua obat ini juga harus diperhatikan pada pasien dengan gagal ginjal atau dengan klirens kreatinin rendah.

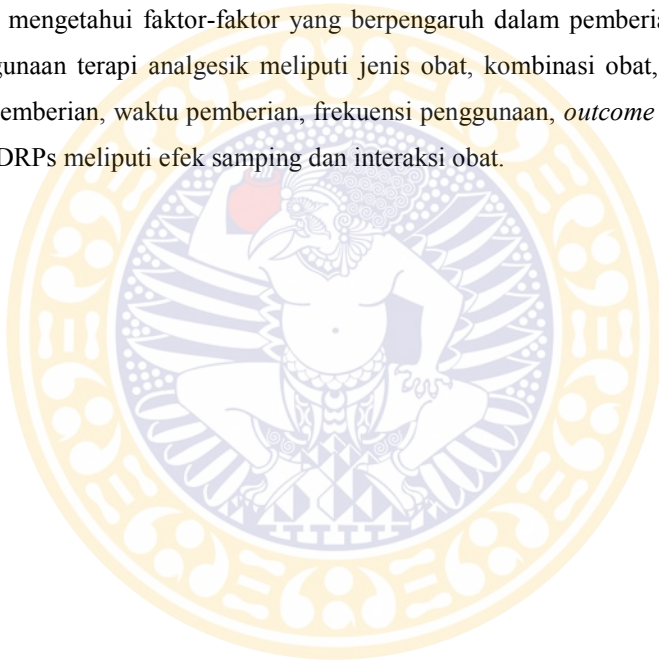
Obat-obatan opioid dapat menyebabkan *rebound headaches* dan penggunaan kroniknya dapat menyebabkan toleransi, peningkatan dosis secara terus-menerus, serta hiperalgesia (Chang *et al.*, 2007; Ballantyne dan Shin, 2008). Oleh karena itu, penggunaan opioid untuk terapi nyeri diabetik neuropati masih kontroversial (Simmons dan Feldman, 2000). Akan tetapi, monoterapi opioid dapat digunakan sebagai pilihan terakhir jika pasien tidak mendapatkan efek penurunan nyeri dengan terapi lain (Saarto dan Wiffen, 2007).

Menurut pedoman AAN, *capsaicin* topikal dapat dipertimbangkan untuk terapi pada pasien dengan diabetik neuropati (AAN, 2011). Namun kekurangannya adalah harus diaplikasikan tiga sampai empat kali sehari selama empat bulan untuk mencapai efek terapi yang optimal (Zin *et al.*, 2008). Selain itu, banyak pasien yang tidak dapat mentoleransi efek samping dari *capsaicin* topikal, terutama rasa terbakar bila kontak dengan air hangat atau air panas dan pada cuaca panas.

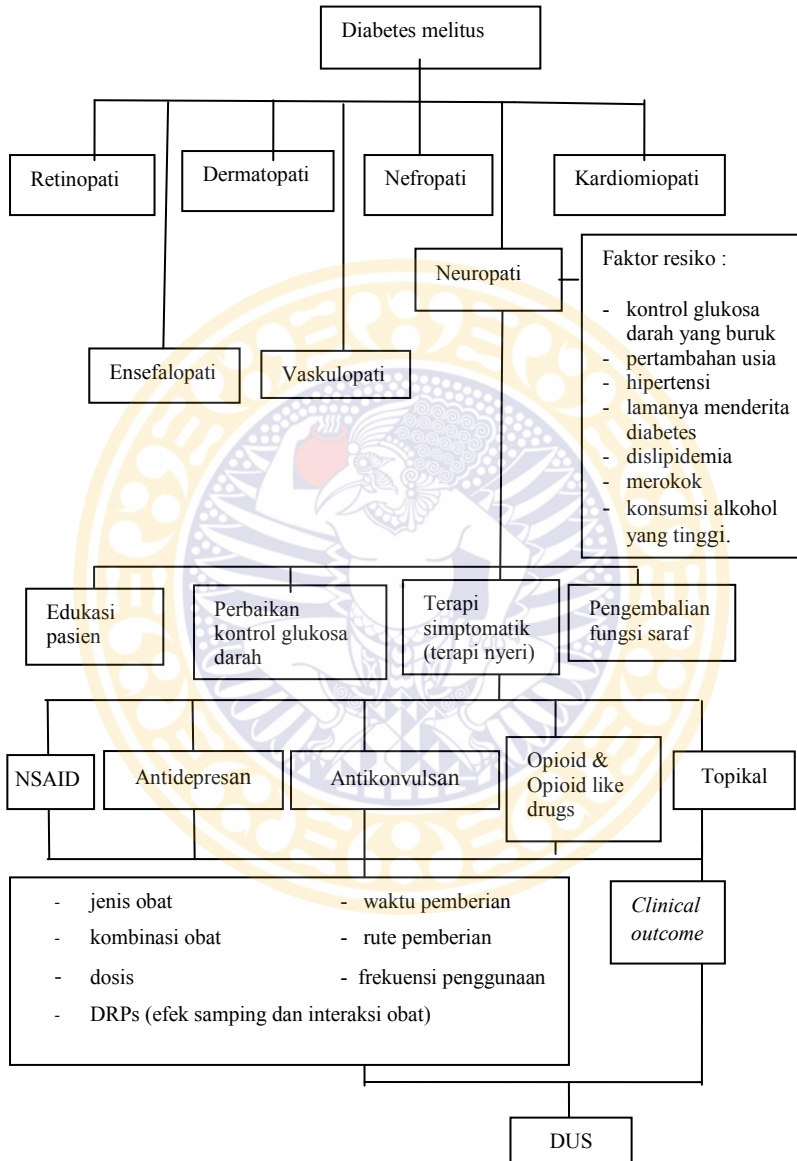
*Nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) atau obat-obatan antiinflamasi non steroid sering digunakan sebagai pereda nyeri jangka pendek pada pasien penderita diabetik neuropati yang disertai nyeri muskuloskeletal dan neuroartropati (Javed *et al.*, 2014). Beberapa

efek samping yang disebabkan NSAIDs antara lain nyeri abdominal, dispepsia, diare, muntah, nyeri kepala, dan sebagainya (PERDOSSI, 2011). Selain itu, NSAIDs juga berpotensi pada perdarahan gastrointestinal dan dapat memperparah disfungsi renal pada pasien dengan diabetes melitus (Javed *et al.*, 2014).

Dari uraian diatas maka perlu dilakukan studi tentang penggunaan obat analgesik pada pasien penderita diabetik neuropati untuk mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh dalam pemberian dan penggunaan terapi analgesik meliputi jenis obat, kombinasi obat, dosis, rute pemberian, waktu pemberian, frekuensi penggunaan, *outcome* klinik, serta DRPs meliputi efek samping dan interaksi obat.



### 3.2 Skema Kerangka Konseptual



**Gambar 3.1** Skema Kerangka Konseptual

## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1 Rancangan Penelitian**

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian observasional, bersifat analisis deskriptif dan dilakukan secara prospektif. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkaji pola penggunaan jenis obat, kombinasi obat, dosis, rute pemberian, waktu pemberian, frekuensi penggunaan, DRPs (*Drug Related Problems*) meliputi efek samping dan interaksi obat serta *outcome* terapi analgesik yang diberikan pada pasien diabetik neuropati di Rumah Sakit Universitas Airlangga (RSUA) Surabaya. Penelitian ini dilakukan dengan pencatatan rekam medis kesehatan dan observasi langsung kepada pasien di Rumah Sakit Universitas Airlangga (RSUA) Surabaya yang bersifat ke depan tanpa melakukan intervensi pada pasien.

#### **4.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

Tempat penelitian di Rumah Sakit Universitas Airlangga (RSUA) Surabaya. Penelitian ini dilaksanakan selama 4 bulan yaitu pada bulan Maret sampai Juni 2016.

#### **4.3 Populasi dan Sampel Penelitian**

##### **4.3.1 Populasi Penelitian**

Populasi penelitian adalah seluruh pasien penderita diabetes melitus dengan komplikasi diabetik neuropati di Rumah Sakit Universitas Airlangga (RSUA) Surabaya mulai dari bulan Maret sampai Juni 2016.

#### 4.3.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah pasien penderita diabetes melitus dengan komplikasi diabetik neuropati di Rumah Sakit Universitas Airlangga (RSUA) Surabaya yang memenuhi kriteria inklusi. Adapun kriteria inklusinya yaitu pasien penderita diabetes melitus dengan komplikasi diabetik neuropati yang menerima terapi obat analgesik.

#### 4.3.3 Perkiraan Besar Sampel

Besar sampel yang diambil sebagai data menggunakan metode *time limited sampling* pada periode waktu bulan Maret sampai Juni 2016.

#### 4.4 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan adalah rekam medik kesehatan (RMK) dan kuesioner terkait DRPs terapi analgesik.

#### 4.5. Definisi Operasional Parameter Penelitian

- a. Pasien :  
Pasien yang dimaksud adalah pasien diabetes melitus dengan komplikasi diabetik neuropati yang menerima terapi obat analgesik.
- b. Identitas pasien :  
Merupakan data diri pasien yang berisi nama, umur, jenis kelamin, dan lain-lain yang diambil dari RMK pasien.
- c. Jenis obat :  
Jenis obat yang dimaksud adalah jenis obat analgesik yang diberikan kepada pasien diabetes melitus dengan komplikasi diabetik neuropati yang bertujuan untuk mengurangi nyeri.



- d. *Drug related problems* (DRPs) :  
DRPs yang dimaksud adalah permasalahan terkait obat yang digunakan oleh pasien yang dapat mempengaruhi *outcome* terapi, yaitu ketepatan indikasi, ketepatan dosis, efek samping obat, interaksi obat, dan kepatuhan pasien.
- e. Efek samping obat (ESO) :  
Suatu kondisi lain yang tidak diinginkan yang dihasilkan oleh penggunaan obat sesuai dengan dosis lazimnya.
- f. Rute pemberian :  
Jalur obat analgesik yang diberikan.
- g. Dosis obat:  
Jumlah obat yang diberikan pada satu kali pemberian.
- h. Frekuensi :  
Pengulangan penggunaan obat.
- i. Kesesuaian dosis :  
Kesesuaian dosis berdasarkan usia, jenis kelamin, fungsi fisiologis hepar dan ginjal pasien.

#### 4.6. Tahapan Pengumpulan Data

Tahapan pengumpulan data dalam penelitian ini meliputi:

- a. Pengumpulan RMK pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi.
- b. Pencatatan data yang diperlukan ke dalam lembar pengumpul data (LPD). Data yang dicatat meliputi nomor RMK, data demografi, dan data terapi obat analgesik. Data demografi yang diperlukan antara lain nama pasien, usia, jenis kelamin, tanggal kunjungan, keluhan/diagnosa, riwayat penyakit, riwayat penggunaan obat. Sedangkan data terapi obat analgesik yang diterima meliputi jenis obat,

kombinasi obat, dosis, rute pemberian, waktu pemberian dan frekuensi penggunaan.

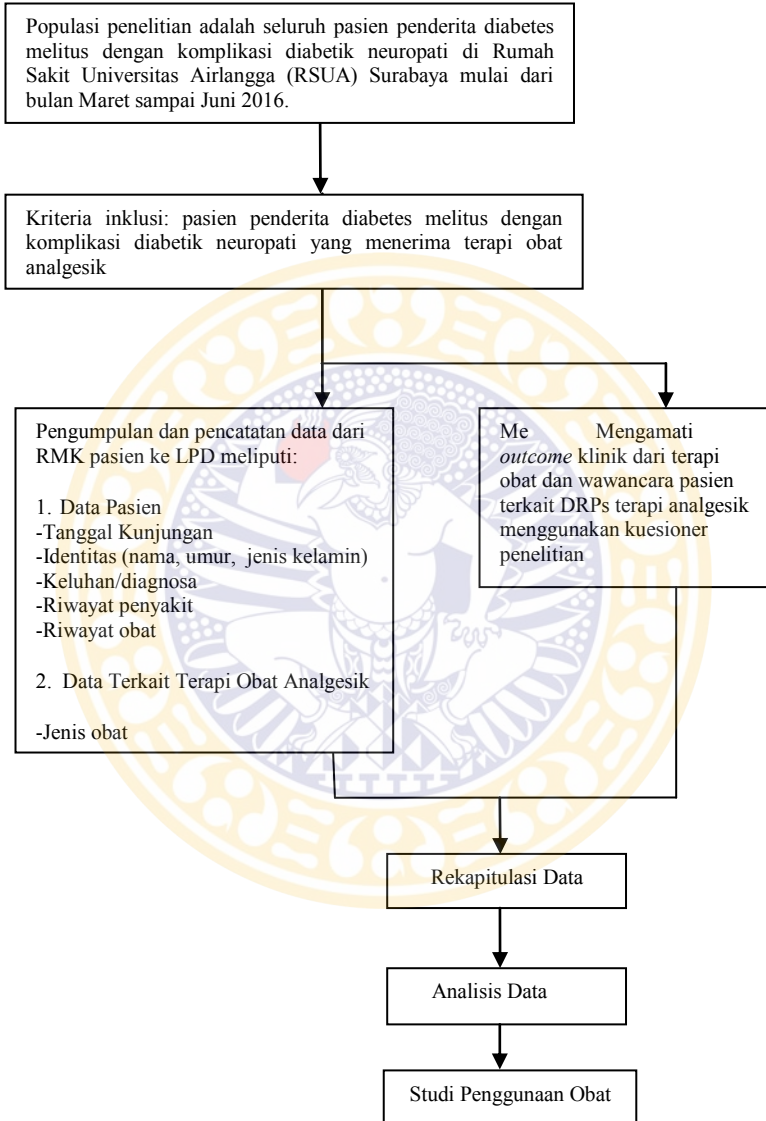
- c. Mencatat terapi obat analgesik yang diterima pasien (jenis obat, kombinasi obat, dosis, rute pemberian, waktu pemberian, frekuensi penggunaan).
- d. Mengidentifikasi DRPs obat yang mungkin terjadi meliputi efek samping dan interaksi obat serta *outcome* terapi menggunakan kuesioner penelitian (terlampir).

#### 4.7. Analisis Data

Analisis data yang dilakukan meliputi :

- a. Mendeskripsikan jenis obat analgesik berdasarkan golongan obat, kombinasi obat, dosis, rute pemberian, waktu pemberian, dan frekuensi penggunaan.
- b. Mengidentifikasi *outcome* terapi dari pemberian analgesik menggunakan.
- c. Menganalisis DRPs yang mungkin terjadi meliputi efek samping obat dan interaksi dengan obat lain.

#### 4.8 Bagan Kerangka Operasional



**Gambar 4.1** Skema Kerangka Operasional

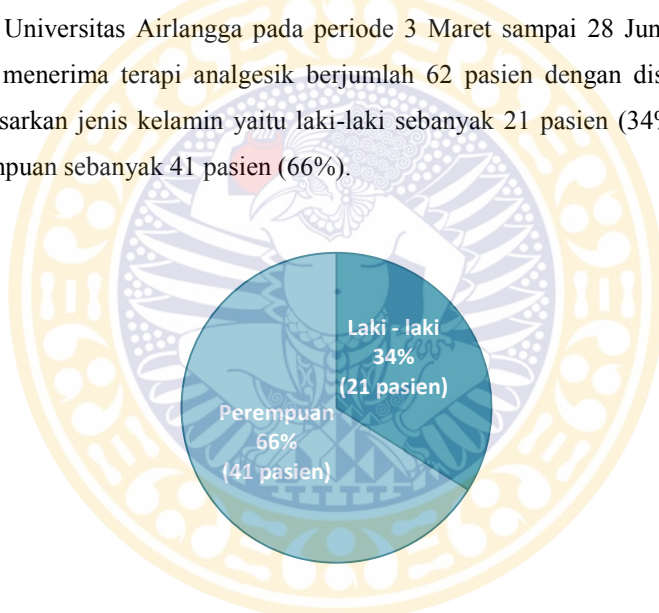
## BAB V

### HASIL PENELITIAN

#### 5.1 Demografi Pasien

##### 5.1.1 Jenis Kelamin

Berdasarkan data hasil penelitian yang diperoleh, pasien dengan diagnosa diabetik neuropati di Poli Saraf dan Poli Penyakit Dalam Rumah Sakit Universitas Airlangga pada periode 3 Maret sampai 28 Juni 2016 yang menerima terapi analgesik berjumlah 62 pasien dengan distribusi berdasarkan jenis kelamin yaitu laki-laki sebanyak 21 pasien (34%) dan perempuan sebanyak 41 pasien (66%).



**Gambar 5.1** Distribusi Pasien Diabetik Neuropati yang Menerima Terapi Analgesik Berdasarkan Jenis Kelamin

##### 5.1.2 Usia

Berdasarkan data hasil penelitian yang diperoleh, distribusi usia pasien dengan diagnosa diabetik neuropati dan menerima terapi analgesik di Poli Saraf dan Poli Penyakit Dalam Rumah Sakit Universitas Airlangga

pada periode 3 Maret sampai 28 Juni 2016 dapat dilihat pada tabel V.1 dibawah ini.

**Tabel V.1** Distribusi Pasien Diabetik Neuropati yang Menerima Terapi Analgesik Berdasarkan Usia

Usia (tahun)	Jumlah Pasien	Persentase Jumlah Pasien
35 – 39	0	0%
40 – 44	4	6%
45 – 49	3	5%
50 - 54	7	11%
55 - 59	16	26%
60 – 64	10	16%
65 – 69	10	16%
70 – 74	7	11%
75 - 79	5	8%
80 +	0	0%

### 5.1.3 Onset Diabetik Neuropati

Dari total 62 pasien diabetik neuropati yang menerima terapi analgesik, hanya 43 pasien yang dapat diwawancara terkait dengan onset terjadinya diabetes melitus dan onset terjadinya diabetik neuropati. Dari wawancara tersebut diketahui bahwa rentang waktu antara usia onset DM dan terjadinya diabetik neuropati pada perempuan adalah 6,10 - 8,18 tahun sedangkan pada laki-laki adalah 3,96 - 5,92 tahun. Data tersebut disajikan dalam tabel V.2.

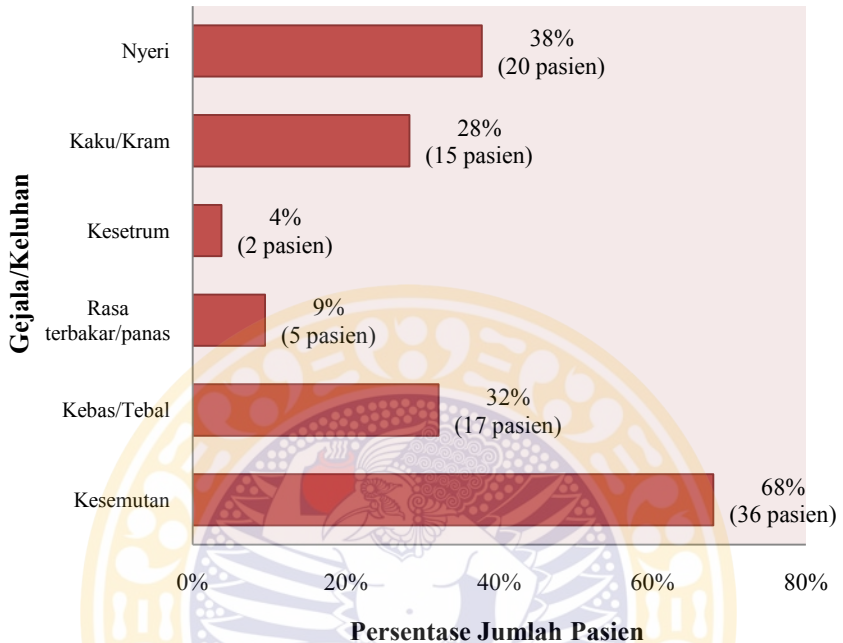
**Tabel V.2** Usia Onset DM dan Usia Onset Diabetik Neuropati Berdasarkan Jenis Kelamin

	<b>Jenis Kelamin</b>	
	<b>Perempuan</b>	<b>Laki-laki</b>
<b>Rentang usia onset DM (tahun)</b>	39,62 - 63,02	43,38 - 63,68
<b>Rentang usia onset diabetik neuropati (tahun)</b>	47,80 - 69,12	49,30 - 67,64
<b>Rentang waktu antara usia onset DM dan terjadinya diabetik neuropati (tahun)</b>	6,10 - 8,18	3,96 - 5,92

## 5.2 Profil Subjek Penelitian

### 5.2.1 Manifestasi Klinis/Keluhan

Dari total 62 pasien diabetik neuropati yang menerima terapi analgesik, hanya 53 pasien yang dapat diwawancara terkait dengan gejala atau keluhan yang dialami pasien sebagai manifestasi klinis dari diabetik neuropati. Gejala atau keluhan tersebut diantaranya kesemutan, kebas atau rasa tebal, rasa terbakar atau panas, rasa kesetrum, kaku atau kram, dan nyeri. Data gejala atau keluhan dan jumlah pasien yang mengalami dapat dilihat pada gambar 5.2 dibawah ini.



Keterangan : satu pasien dapat mengalami lebih dari satu gejala

**Gambar 5.2** Distribusi Pasien Diabetik Neuropati yang Menerima Terapi Analgesik Berdasarkan Gejala atau Keluhan yang Dialami

### 5.2.2 Penyakit Penyerta

Berdasarkan data yang diperoleh dari 62 pasien diabetik neuropati yang menerima terapi analgesik, terdapat beberapa penyakit selain DM dan diabetik neuropati yang dialami pasien diabetik neuropati. Data penyakit penyerta pasien dapat dilihat pada tabel V.3.

**Tabel V.3** Penyakit Penyerta pada Pasien Diabetik Neuropati

Riwayat Penyakit		Jumlah Pasien	Persentase Jumlah Pasien
Kardiovaskular	HT	50	81%
	Dislipidemia	35	56%
	PCI ( <i>Percutaneous Coronary Intervention</i> )	9	15%
	PJK (Penyakit Jantung Koroner)	3	5%
	HHD ( <i>Hypertensive Heart Disease</i> )	4	6%
	HHF ( <i>Hospitalized Heart Failure</i> )	1	2%
	DCM ( <i>Dilated Cardiomyopathy</i> )	1	2%
	DCFC II ( <i>Decompensatio Cordis Functional Class II</i> )	2	3%
	OMI ( <i>Ongoing Myocardial Ischemia</i> )	1	2%
	CAD ( <i>Coronary Artery Disease</i> )	1	2%
	Angina Pectoris	1	2%
Serebrovaskular	Stroke Trombotik	1	2%
	CPSP ( <i>Central Post Stroke Pain</i> )	1	2%
	Parkinsonism	3	5%
Metabolik	Nefropati Diabetikum	10	16%
	Ulkus Diabetikum	5	8%
	Pruritus Diabetikum	1	2%
	Hipertiroid	1	2%
Gastrointestinal	Dispepsia	8	13%
	Gatropati	1	2%
	Gastritis	1	2%
	<i>Fatty liver</i>	1	2%
	Hemoroid	1	2%



**Tabel V.3** Riwayat Penyakit Pasien Diabetik Neuropati (lanjutan)

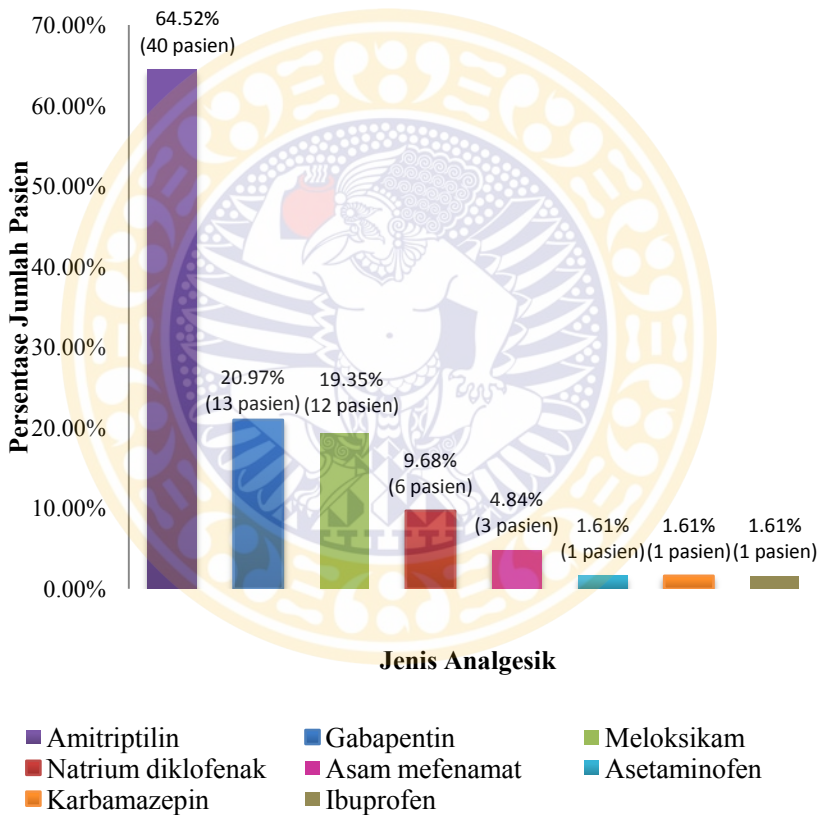
Riwayat Penyakit		Jumlah Pasien	Persentase Jumlah Pasien
Infeksi	Hepatitis	1	2%
	Infeksi Saluran Pernapasan Atas	5	8%
	Bronkitis	1	2%
	Tuberkulosis	2	3%
	Pneumonia	1	2%
	Infeksi Saluran Kencing	1	2%
Nutrisi	Obesitas	1	2%
Lain-lain	Hiperurisemia	13	21%
	BPH ( <i>Benign Prostatic Hyperplasia</i> )	2	3%
	HNP ( <i>Hernia Nukleus Pulposus</i> )	3	5%
	<i>Osteoarthritis</i>	15	24%
	<i>Low Back Pain</i>	9	15%
	<i>Frozen Shoulder</i>	2	3%
	<i>Degenerative Disk Disease</i>	1	2%
	<i>Trigger Finger</i>	2	3%
	CTS ( <i>Carpal Tunnel Syndrome</i> )	2	3%

Keterangan : satu pasien dapat mengalami lebih dari satu penyakit penyerta

### 5.3 Profil Penggunaan Analgesik

#### 5.3.1 Jenis Analgesik

Terdapat beberapa jenis analgesik yang diterima pasien diabetik neuropati untuk mengatasi gejala neuropati. Data jenis analgesik dan jumlah pasien yang menerima dapat dilihat pada gambar 5.3 dibawah ini.

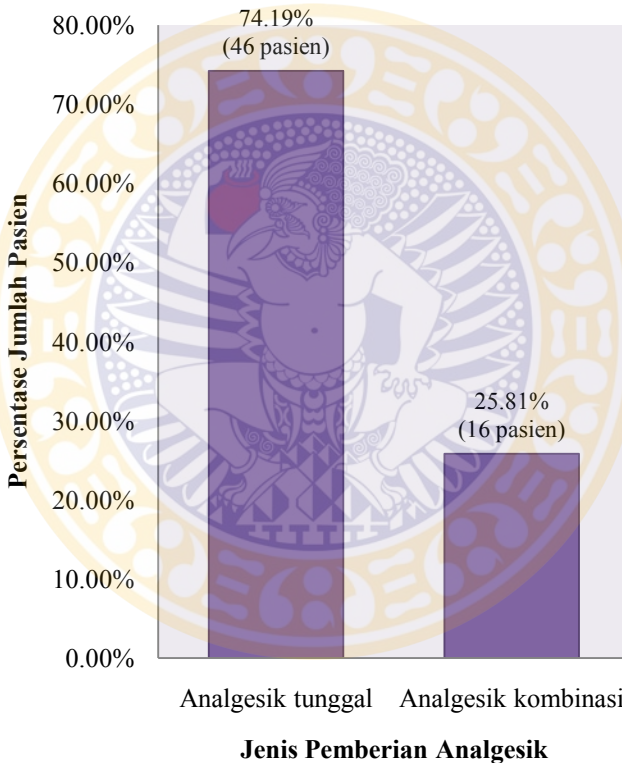


Keterangan : satu pasien dapat menerima lebih dari satu jenis analgesik

**Gambar 5.3** Distribusi Pasien Diabetik Neuropati yang Menerima Terapi Analgesik Berdasarkan Jenis Analgesik

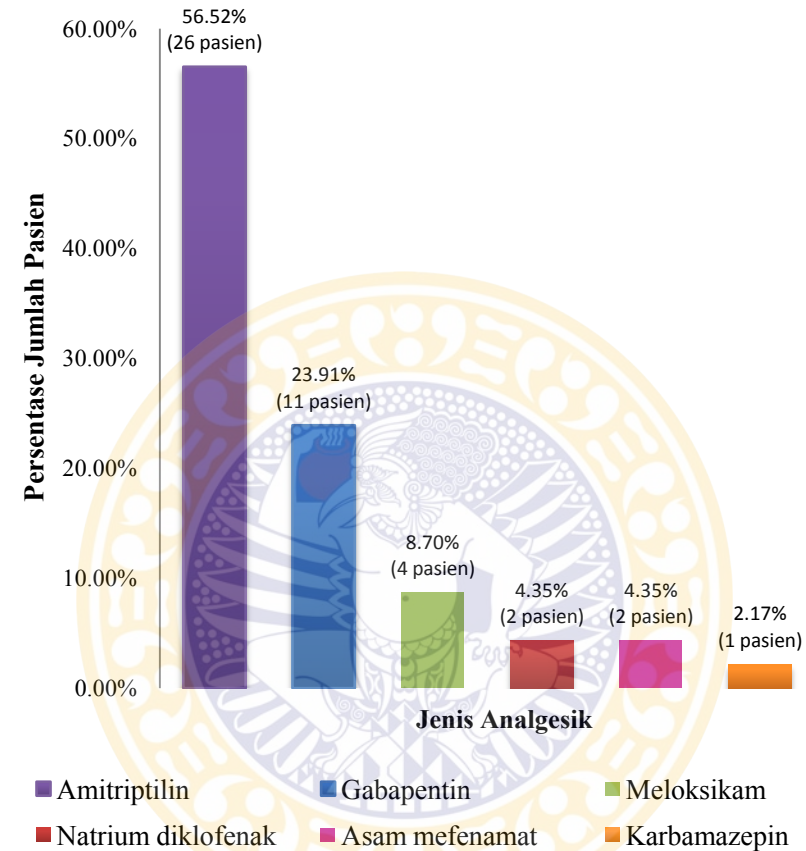
### 5.3.2 Profil Pemberian Analgesik

Berdasarkan data dari 62 pasien dengan diagnosa diabetik neuropati, satu pasien dapat menerima satu jenis analgesik dan dapat menerima lebih dari satu jenis analgesik. Banyaknya pasien yang menerima analgesik tunggal dan analgesik kombinasi dapat dilihat pada gambar 5.4.



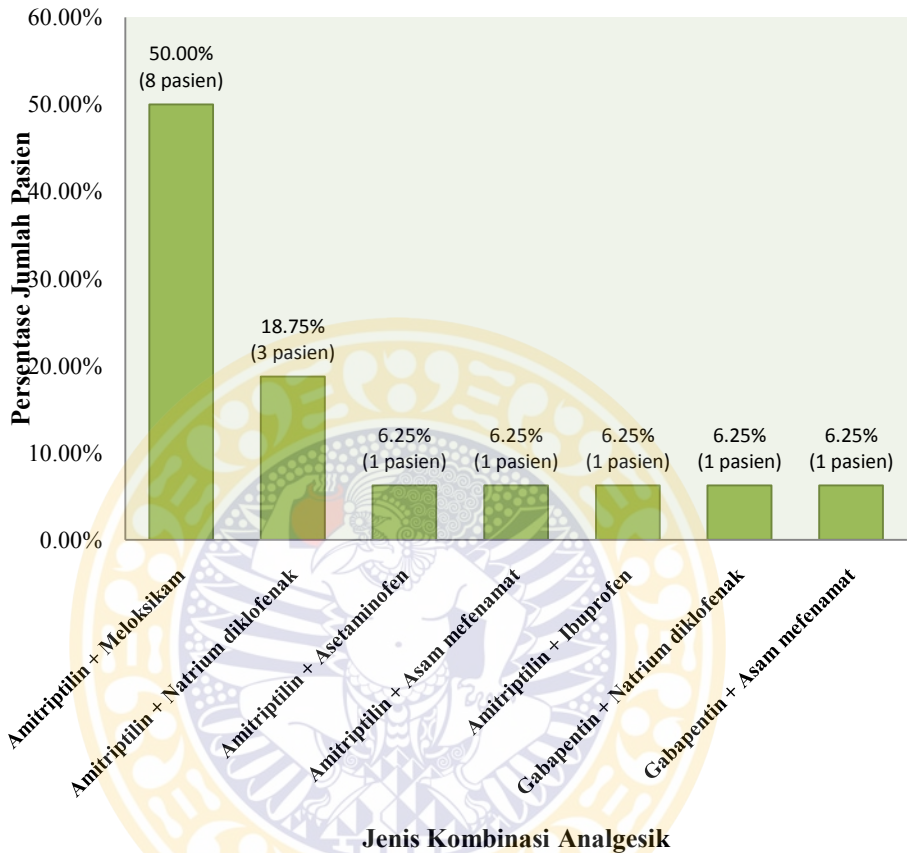
**Gambar 5.4** Distribusi Jenis Pemberian Analgesik yang Diterima Pasien Diabetik Neuropati

Jenis analgesik tunggal yang diterima pasien dengan diagnosa diabetik neuropati dapat dilihat pada gambar 5.5.



**Gambar 5.5** Distribusi Jenis Analgesik Tunggal yang Diterima Pasien Diabetik Neuropati

Jenis analgesik kombinasi yang diterima pasien dengan diagnosa diabetik neuropati dapat dilihat pada gambar 5.6.



**Gambar 5.6** Distribusi Jenis Analgesik Kombinasi yang Diterima Pasien Diabetik Neuropati

### 5.3.3 Regimen Dosis

Berdasarkan data dari 62 pasien dengan diagnosa diabetik neuropati, diperoleh data jumlah pasien dan jenis analgesik yang diterima beserta rute pemberian, dosis dan frekuensi penggunaan yang bervariasi. Data tersebut dapat dilihat pada tabel V.4.

**Tabel V.4** Regimen Dosis Analgesik yang Diterima Pasien Diabetik Neuropati

No.	Jenis Analgesik	Dosis pada Pustaka	Dosis (mg) dan Frekuensi Penggunaan	Jumlah Pasien	Keterangan*
1.	Amitriptilin	25-100 mg/hari <sup>a</sup>	1x6,25	2	<i>Underdose</i>
			1x8,33	1	<i>Underdose</i>
			1x12,5	16	<i>Underdose</i>
			1x25	18	Dosis sesuai
			2x25	1	Dosis sesuai
			3x25	1	Dosis sesuai
2.	Gabapentin	300-1500 mg <sup>b</sup> (2-4 kali sehari)	2x100	2	<i>Underdose</i>
			2x150	3	<i>Underdose</i>
			1x300	5	<i>Underdose</i>
			2x300	3	Dosis sesuai
3.	Meloksikam	7,5-15 mg <sup>b</sup> (24 jam sekali)	1x7,5	4	Dosis sesuai
			2x7,5	3	Dosis sesuai
			1x15	5	Dosis sesuai
4.	Natrium diklofenak	50 mg <sup>b</sup> (8 jam sekali)	2x25	2	<i>Underdose</i>
			2x50	4	<i>Underdose</i>
5.	Asam mefenamat	250 mg <sup>b</sup> (6 jam sekali)	1x500	1	<i>Underdose</i>
			2x500	2	Dosis sesuai
6.	Asetaminofen	500-1.000 mg <sup>b</sup> (6 jam sekali)	3x500	1	<i>Underdose</i>

**Tabel V.4** Regimen Dosis Analgesik yang Diterima Pasien Diabetik Neuropati (lanjutan)

No.	Jenis Analgesik	Dosis pada Pustaka	Dosis (mg) dan Frekuensi Penggunaan	Jumlah Pasien	Keterangan*
7.	Karbamazepin	600-800 mg/hari <sup>a</sup>	3x200	1	Dosis sesuai
8.	Ibuprofen	200-800 mg <sup>b</sup> (4-8 jam sekali)	2x400	1	Dosis sesuai

Keterangan : satu pasien dapat menerima lebih dari satu jenis analgesik

a = sumber AAN, 2011

b = sumber PERDOSSI, 2011

c = Frekuensi pemberian adalah 12,5 mg pada pagi hari dan 25 mg pada malam hari

\* = Dosis disesuaikan dengan toleransi individual

#### 5.4 Outcome Terapi

Dari total 62 pasien diabetik neuropati yang menerima terapi analgesik, hanya 52 pasien yang dapat diwawancarai terkait dengan *outcome* terapi setelah menerima terapi analgesik. Data *outcome* terapi dapat dilihat pada tabel V.5 dan tabel V.6.

**Tabel V.5** *Outcome* Terapi Pasien Diabetik Neuropati Setelah Menerima Terapi Analgesik Tunggal

Analgesik Tunggal	Ada perbaikan	Tidak ada perbaikan	Tidak ada data
Amitriptilin	22	3	1
Gabapentin	5	1	5
Karbamazepin	1	-	-
Meloksikam	3	1	
Natrium diklofenak	1	-	1
Asam mefenamat	1	1	-
<b>Jumlah Pasien</b>	<b>33</b>	<b>6</b>	<b>7</b>

**Tabel V.6** *Outcome* Terapi Pasien Diabetik Neuropati Setelah Menerima Terapi Analgesik Kombinasi

<b>Analgesik Kombinasi</b>	<b>Ada perbaikan</b>	<b>Tidak ada perbaikan</b>	<b>Tidak ada data</b>
<b>Amitriptilin + Meloksikam</b>	6	2	-
<b>Amitriptilin + Natrium diklofenak</b>	2	-	1
<b>Amitriptilin + Asetaminofen</b>	1	-	-
<b>Amitriptilin + Asam mefenamat</b>	1	-	-
<b>Amitriptilin + Ibuprofen</b>	-	-	1
<b>Gabapentin + Natrium diklofenak</b>	1	-	-
<b>Gabapentin + Asam mefenamat</b>	-	-	1
<b>Jumlah Pasien</b>	11	2	3

## 5.6 *Analisa Drug Related Problems (DRPs)*

### 5.6.1 *Efek Samping Obat Analgesik*

Dari total 62 pasien diabetik neuropati yang menerima terapi analgesik, hanya 52 pasien yang dapat diwawancara terkait dengan adanya efek samping obat analgesik yang dialami setelah menerima terapi analgesik. Beberapa pasien mendapati adanya keluhan efek samping obat dan beberapa tidak mengalami keluhan apapun. Data efek samping obat analgesik dapat dilihat pada tabel V.7.



**Tabel V.7** Efek Samping Aktual Analgesik yang Dialami Pasien Diabetik Neuropati

Efek Samping Obat	Jumlah pasien						
	AMT <sup>a</sup>	GBP <sup>b</sup>	CBZ <sup>c</sup>	MFA <sup>d</sup>	DFNA <sup>e</sup>	MLX <sup>f</sup>	ACE <sup>g</sup>
Mengantuk	20	1	1				
Mulut kering	10						
Konstipasi	5						
Pandangan kabur	1						
Lemas	3	1	1				
Bingung	1						
Nyeri perut	1						
Mual						1	
Diare		1					
Kembung		1					
Alergi							
Tanpa Keluhan	9	5		3	4	6	1
<b>Jumlah Pasien</b>	37	7	1	3	4	7	1

Keterangan: satu pasien dapat mengalami lebih dari satu efek samping;  
 a = amitriptilin; b = gabapentin; c = karbamazepin; d = asam mefenamat; e = natrium diklofenak; f = meloksikam; g = asetaminofen

### 5.6.1 Interaksi Obat Analgesik dengan Obat Lain

Pada penggunaan obat-obatan analgesik untuk terapi diabetik neuropati dimungkinkan adanya interaksi dengan obat lain yang digunakan pasien. Data interaksi obat potensial pada pasien diabetik neuropati yang menerima terapi analgesik dapat dilihat pada tabel V.9.

**Tabel V.8** Interaksi Potensial Obat Analgesik dengan Obat Lain

No.	Obat		Mekanisme	Efek	Manajemen
	Analgesik	Obat lain			
1.	Amitriptilin	Diazepam	Belum diketahui secara pasti namun dimungkinkan oleh adanya efek aditif depresi SSP dan adanya peningkatan efek antimuskarinik, atau gabungan keduanya.	- Beberapa studi mengemukakan adanya peningkatan level amitriptilin ketika diberikan bersama dengan diazepam. - Beberapa studi mengemukakan diazepam tidak berefek pada amitriptilin ketika diberikan bersamaan. - Peningkatan efek samping seperti mengantuk dan inkoordinasi.	Pasien lebih diperingatkan untuk hati-hati akan efek samping terutama saat mengemudi atau melakukan pekerjaan yang membutuhkan konsentrasi tinggi. (Baxter, 2010)

**Tabel V.8** Interaksi Potensial Obat Analgesik dengan Obat Lain  
(lanjutan)

No	Obat		Mekanisme	Efek	Manajemen
	Analgesik	Obat lain			
2.	Amitriptilin	Sukralfat	Sukralfat menurunkan absorbs amitriptilin dalam usus.	Sukralfat menurunkan penurunan bioavailabilitas amitriptilin	- Monitoring efek terapi amitriptilin - Amitriptilin diberikan dua jam sebelum atau sesudah pemberian sukralfat. (Baxter,2010)
3.	NSAID (diklofenak, meloksikam, ibuprofen, asam mefenamat)	Aspirin	Penghambatan kompetitif pada lokasi asetilasi siklooksigenase trombosit	Penurunan efek kardioprotektif aspirin dosis rendah dan peningkatan resiko iritasi saluran cerna.	- Pertimbangan penggunaan analgesik yang tidak mengganggu efek antiplatelet seperti asetaminofen - Pemberian ibuprofen sebaiknya 8 jam sebelum atau 30 menit sesudah pemberian aspirin lepas cepat. - Pemberian NSAID minimal 1 jam setelah pemberian aspirin salut enterik sebagai kardioprotektif (Tatro, 2009; Baxter, 2010)

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pola penggunaan jenis obat, kombinasi obat, dosis, rute pemberian, waktu pemberian, frekuensi penggunaan, DRPs (*Drug Related Problems*) meliputi efek samping dan interaksi obat serta *outcome* terapi analgesik yang diberikan pada pasien diabetik neuropati di Rumah Sakit Universitas Airlangga (RSUA) Surabaya. Penelitian ini dilakukan secara prospektif dengan pencatatan rekam medik dan observasi langsung kepada pasien di Rumah Sakit Universitas Airlangga (RSUA) Surabaya tanpa melakukan intervensi pada pasien dalam rentang waktu empat bulan yaitu mulai tanggal 3 Maret 2016 sampai 28 Juni 2016. Berdasarkan kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu pasien diabetik neuropati dan menerima terapi analgesik dalam berbagai kelompok usia dan jenis kelamin, didapatkan pasien sebanyak 62 pasien.

Sebagaimana digambarkan pada gambar 5.1, jumlah pasien perempuan yang menderita diabetik neuropati dan menerima terapi analgesik lebih banyak dibandingkan pasien laki-laki. Jumlah pasien perempuan adalah 41 orang (66%) sedangkan pasien laki-laki adalah 21 orang (34%). Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan di Inggris pada tahun 2011 yang menunjukkan bahwa proporsi diabetik neuropati pada perempuan (38%) lebih besar dibandingkan dengan proporsi pada laki-laki (31%) (Abbott *et al.*, 2011). Selain itu, pada suatu studi prevalensi diabetik neuropati di Arab Saudi diperoleh hasil prevalensi diabetik neuropati pada perempuan (70%) juga lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki (62,9%) (Halawa *et al.*, 2010).

Pada dasarnya, laki-laki dan perempuan dapat menderita DM dengan frekuensi yang sebanding. Namun, pasien DM laki-laki dapat menderita diabetik neuropati lebih dini dibandingkan dengan pasien DM perempuan (Aaberg, 2008). Sebagaimana tercantum pada tabel V.2, pada pasien perempuan rentang waktu usia onset DM dengan terjadinya diabetik neuropati adalah 6,10-8,18 tahun sedangkan pada pasien laki-laki, rentang waktu usia onset DM dengan terjadinya diabetik neuropati adalah 3,96-5,92 tahun.

Usia pasien dan durasi DM merupakan faktor resiko dalam perkembangan diabetik neuropati (Halawa *et al.*, 2010). Salah satu studi menunjukkan bahwa prevalensi diabetik neuropati adalah lebih besar dari 2% pada populasi umum dan mencapai 15% pada pasien dengan usia diatas 40 tahun (Callaghan *et al.*, 2012). Pada distribusi pasien berdasarkan usia (tabel V.1), didapatkan data jumlah pasien diabetik neuropati yang menerima terapi analgesik terbanyak adalah usia 55-59 tahun yaitu sebanyak 16 pasien (26%), kemudian usia 60-64 tahun sebanyak 10 pasien (16%), usia 65-69 tahun sebanyak 10 pasien (16%), usia 50-54 tahun sebanyak 7 pasien (11%), usia 70-74 tahun sebanyak 7 pasien (11%), usia 75-79 sebanyak 5 pasien (8%), usia 40-44 tahun sebanyak 4 pasien (6%), dan usia 45-49 sebanyak 3 pasien (5%).

Selain usia, kontrol glukosa darah yang buruk, durasi diabetes melitus, perkembangan diabetik neuropati juga dikaitkan dengan adanya faktor resiko kardiovaskular yang dapat dimodifikasi seperti hipertensi, hiperlipidemia, obesitas, dan merokok (Tesfaye dan Selvarajah, 2012). Berdasarkan data dari 62 pasien pada penelitian ini (tabel V.3), sebanyak 50 pasien (81%) mengidap hipertensi dan 35 pasien mengidap dislipidemia (56%). Hal ini menunjukkan bahwa hipertensi dan dislipidemia dapat berperan dalam perkembangan diabetik neuropati.

Diabetik neuropati ditandai dengan beberapa gejala sensorik yang terjadi diantaranya nyeri hebat namun ada beberapa yang sama sekali tidak menimbulkan rasa nyeri sehingga tanpa disadari dapat mengakibatkan timbulnya *foot ulcer* (Bhadada *et al.*, 2001). Gejala sensorik negatif meliputi mati rasa yang dideskripsikan pasien seperti perasaan memakai sarung tangan atau kaus kaki. Gejala sensorik positif meliputi kesemutan, rasa terbakar, sensasi "*electric shock*", nyeri, atau hipersensitivitas terhadap sentuhan (Tesfaye dan Selvarajah, 2012). Dari total 62 pasien diabetik neuropati yang menerima terapi analgesik, hanya 53 pasien yang dapat diwawancara terkait dengan gejala atau keluhan yang dialami sebagai manifestasi klinis dari diabetik neuropati. Berdasarkan data dari 53 pasien tersebut, diperoleh distribusi pasien diabetik neuropati berdasarkan keluhan atau gejala yang dialami (gambar 5.2) adalah sebagai berikut; kesemutan dialami 36 pasien (68%), kebas atau mati rasa dialami 17 pasien (32%), rasa terbakar atau panas dialami 5 pasien (9%), rasa kesetrum atau sensasi "*electric shock*" dialami 2 pasien (4%), kaku atau kram 15 pasien (28%), dan nyeri dialami 20 pasien (20%). Sebagian besar pasien dapat mengalami lebih dari satu gejala secara bersamaan (Boulton, 2005). Gejala-gejala ini pada umumnya terasa semakin parah pada malam hari dan mengganggu kualitas tidur. Bila gejala tersebut terjadi pada siang hari maka akan menurunkan kualitas individu dan mengganggu aktivitas sehari-hari (Tesfaye dan Selvarajah, 2012).

Pada profil penggunaan analgesik berdasarkan data dari 62 pasien, diperoleh 8 jenis analgesik yang digunakan dengan dosis dan frekuensi yang berbeda sesuai dengan kondisi dan kebutuhan pasien untuk mengatasi gejala dan keluhan diabetik neuropati. Berdasarkan gambar 5.3, jenis analgesik yang paling sering digunakan adalah

amitriptilin sebanyak 40 pasien (64,52%). Analgesik lain yang digunakan adalah gabapentin sebanyak 13 pasien (20,97%), meloksikam sebanyak 12 pasien (19,35%), natrium diklofenak sebanyak 6 pasien (9,68%), asam mefenamat sebanyak 3 pasien (4,84%), karbamazepin, asetaminofen dan ibuprofen masing-masing sebanyak 1 pasien (1,61%). Secara umum, penggolongan analgesik untuk diabetik neuropati berdasarkan pedoman AAN 2011 adalah antidepresan, antikonvulsan, opioid, dan terapi farmakologi lain (AAN, 2011). Amitriptilin (antidepresan trisiklik) dan gabapentin (antikonvulsan) merupakan analgesik adjuvan yang digunakan sebagai terapi lini pertama pada diabetik neuropati (AAN, 2011). Pada penelitian ini tidak ditemukan adanya penggunaan opioid dikarenakan obat-obatan opioid dapat menyebabkan *rebound headaches* dan penggunaan kroniknya dapat menyebabkan toleransi, peningkatan dosis secara terus-menerus, serta *hyperalgesia* (Chang *et al.*, 2007; Ballantyne dan Shin, 2008). Oleh karena itu, penggunaan opioid untuk terapi nyeri diabetik neuropati masih kontroversial (Simmons dan Feldman, 2000). Akan tetapi, monoterapi opioid dapat digunakan sebagai pilihan terakhir jika pasien tidak mendapatkan efek penurunan nyeri dengan terapi lain (Saarto dan Wiffen, 2007).

Dari data 62 pasien, pasien dapat digolongkan menjadi dua golongan berdasarkan jenis pemberian analgesik yaitu pasien yang menerima analgesik tunggal dan pasien yang menerima analgesik kombinasi (gambar 5.4). Pasien yang menerima analgesik tunggal artinya pasien tersebut menerima satu jenis analgesik sedangkan pasien yang menerima analgesik kombinasi artinya pasien tersebut menerima lebih dari satu jenis analgesik. Pasien yang menerima terapi analgesik tunggal (gambar 5.5) sebanyak 46 pasien (74,19%) terdistribusi dalam 6 jenis analgesik yang digunakan. Jenis analgesik tunggal yang digunakan adalah

amitriptilin sebanyak 26 pasien (56,52%), gabapentin sebanyak 11 pasien (23,91%), karbamazepin sebanyak 1 pasien (2,17%), meloksikam sebanyak 4 pasien (8,70%), natrium diklofenak dan asam mefenamat masing-masing sebanyak 2 pasien (4,35%). Sedangkan pasien yang menerima terapi analgesik kombinasi (gambar 5.6) sebanyak 16 pasien (25,81%) terdistribusi dalam 7 jenis kombinasi analgesik yaitu amitriptilin dengan meloksikam sebanyak 8 pasien (50%), amitriptilin dengan natrium diklofenak sebanyak 3 pasien (18,75%), amitriptilin dengan parasetamol, amitriptilin dengan ibuprofen, gabapentin dengan natrium diklofenak, dan gabapentin dengan asam mefenamat masing-masing sebanyak 1 pasien (6,25%). Kombinasi amitriptilin atau gabapentin dengan NSAIDs dimaksudkan untuk mengatasi nyeri muskuloskeletal atau neuroartropati pada pasien diabetik neuropati (PERDOSSI, 2011).

Amitriptilin adalah antidepresan trisiklik yang digunakan sebagai terapi lini pertama nyeri neuropati. Antidepresan trisiklik efektif untuk meredakan nyeri neuropati dengan harga yang terjangkau namun harus digunakan dengan hati-hati karena beberapa pasien menghentikan terapi akibat efek samping yang terjadi (Saarto dan Wiffen, 2007). Antidepresan trisiklik dikontraindikasikan pada pasien dengan riwayat penyakit jantung seperti gagal jantung, iskemia miokard, aritmia, hipotensi ortostatik, dan glaukoma (Simmons *et al.*, 2002). Mekanisme kerja amitriptilin belum sepenuhnya diketahui namun diyakini dapat menghambat *reuptake* serotonin dan norepinefrin (Boulton, 2005). Dosis amitriptilin untuk diabetik neuropati berkisar antara 25–100 mg per hari (AAN, 2011). Dua penelitian telah dilakukan pada amitriptilin pada dosis yang berbeda yaitu 25-75 mg dan  $\leq 150$  mg per hari masing-masing menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan plasebo dalam terapi diabetik neuropati (Singh *et*



*al.*, 2013). Pada penelitian ini, dosis amitriptilin yang digunakan bervariasi mulai 6,25–75 mg per hari. Berdasarkan data dari 40 pasien yang menerima terapi amitriptilin, sebanyak 16 pasien menerima amitriptilin dengan dosis 12,5 mg perhari dan 18 pasien menerima amitriptilin dengan dosis 25 mg per hari (tabel V.4).

Gabapentin adalah antikonvulsan analog neurotransmiter *gamma-aminobutyric acid* (GABA) yang saat ini sering digunakan untuk terapi nyeri neuropati karena efektivitasnya telah terbukti. Gabapentin menurunkan arus pemasukan kalsium dengan cara berikatan pada *L-type voltage-gated* kanal kalsium sehingga menghasilkan efek analgesik yang kuat pada terapi nyeri diabetik neuropati (Singh *et al.*, 2013). Kebanyakan pasien membutuhkan setidaknya 1,8 g per hari untuk menghilangkan gejala dengan dosis mula-mula 300 mg sebelum tidur dan dosis ditingkatkan secara bertahap hingga efek terapi tercapai. Peningkatan dosis secara bertahap ini dimaksudkan untuk mengurangi keparahan efek samping yang dapat dialami jika gabapentin dosis tinggi langsung digunakan pada terapi hari pertama (Boulton *et al.*, 2005). Dosis gabapentin untuk diabetik neuropati berkisar antara 900–3.600 mg per hari (AAN, 2011). Pada penelitian ini, dosis gabapentin yang digunakan mulai 200-600 mg per hari (tabel V.4).

Karbamazepin adalah antikonvulsan yang disetujui oleh FDA (*Food and Drug Administration*) untuk terapi nyeri neuropati namun tidak spesifik untuk nyeri diabetik neuropati. Mekanisme kerja karbamazepin adalah dengan memblokir kanal kalsium yang bertegangan (Singh *et al.*, 2013). Saat memulai terapi dengan karbamazepin, dosis mula-mula yang digunakan adalah dosis rendah dan kemudian meningkat secara bertahap. Pemantauan laboratorium seperti urea darah, hitung darah lengkap, tes fungsi hati, analisis urin dan tingkat lipid harus dilakukan pada awal

pengobatan dan pada interval waktu yang berbeda hingga 12 bulan karena adanya kemungkinan resiko hiponatremia (Singh *et al.*, 2013). Dosis karbamazepin untuk nyeri diabetik neuropati adalah 600 (200 mg sehari tiga kali)-800 mg (200 mg sehari empat kali) per hari (Boulton, 2005). Pada penelitian ini dosis karbamazepin yang digunakan adalah 600 mg per hari (200 mg sehari tiga kali) (tabel V.4).

Pada nyeri neuropati, mekanisme sensitisasi perifer diawali dengan lepasnya senyawa-senyawa kimia dari sel-sel yang rusak dan sel-sel inflamasi (seperti bradikinin, prostaglandin, serotonin, norepinefrin, leukotrien, dan sitokin) (Pasero, 2004). *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) dan asetaminofen membantu menghambat reaksi inflamasi dan nyeri dengan cara mengurangi aktivitas siklooksigenase sehingga dapat menurunkan sintesis prostaglandin (Possidente dan Tandan, 2009). Selain itu, NSAIDs sering digunakan sebagai pereda nyeri jangka pendek pada pasien penderita diabetik neuropati yang disertai nyeri muskuloskeletal (seperti *Low Back Pain*, *Frozen Shoulder*, *Trigger Finger*, *Carpal Tunnel Syndrome*, *Osteoarthritis*) dan neuroartropati (seperti ulkus, infeksi, amputasi) (PERDOSSI, 2011; Arkkila, 2003; Kim *et al.*, 2001). Dosis NSAIDs untuk diabetik neuropati adalah sebagai berikut; meloksikam 7,5-15 mg per hari, natrium diklofenak 50 mg (8 jam sekali), asam mefenamat 250 mg (6 jam sekali), asetaminofen 500-1000 mg (4 jam sekali), ibuprofen 200-800 mg (4-8 jam sekali) (PERDOSSI, 2011). Pada penelitian ini dosis NSAIDs yang digunakan adalah sebagai berikut; meloksikam 7,5 mg (12-24 jam sekali) dan 15 mg (24 jam sekali), natrium diklofenak 25-50 mg (12 jam sekali), asam mefenamat 500 mg (12-24 jam sekali), asetaminofen 500 mg (8 jam sekali), ibuprofen 400 mg (12 jam sekali) (tabel V.4).

Dari total 62 pasien diabetik neuropati yang menerima terapi analgesik, hanya 52 pasien yang dapat diwawancara terkait dengan *outcome* terapi setelah menerima terapi analgesik. Berdasarkan hasil wawancara terkait *outcome* terapi dari 39 pasien yang menerima terapi analgesik tunggal (tabel V.5), sebanyak 33 pasien mengalami perbaikan gejala setelah menerima terapi analgesik. Sedangkan pada 13 pasien yang menerima terapi analgesik kombinasi (tabel V.6), sebanyak 11 pasien mengalami perbaikan gejala setelah menerima terapi analgesik. Selain adanya perbaikan gejala, perbaikan kualitas tidur juga dirasakan oleh beberapa pasien yang menerima terapi amitriptilin dan gabapentin.

Adanya perbedaan dalam pencapaian efek terapi dapat terjadi karena mekanisme nyeri merupakan *multiple mechanism*. *Multiple mechanism* ini merupakan mekanisme kompleks yang menyebabkan adanya individualitas sifat nyeri pada setiap pasien dan menyebabkan terapi nyeri menjadi kompleks (Woolf, 2004). Untuk mengatasi hal ini perlu dipertimbangkan adanya peningkatan dosis analgesik, penggantian jenis analgesik, atau perlunya kombinasi analgesik untuk mencapai efek terapi. Dosis amitriptilin dapat ditingkatkan secara bertahap hingga dicapai efek terapi dengan batas dosis maksimum 150 mg per hari. Sedangkan pada penggunaan gabapentin dapat dimulai dengan dosis 300 mg sebelum tidur dan meningkat secara bertahap hingga dicapai efek terapi dengan batas dosis maksimum 3.6 g per hari (Boulton *et al.*, 2005).

Pada penggunaan analgesik untuk terapi diabetik neuropati, dijumpai adanya efek samping setelah menerima terapi obat analgesik. Dari total 62 pasien diabetik neuropati yang menerima terapi analgesik, hanya 52 pasien yang dapat diwawancara terkait dengan adanya efek samping obat analgesik yang dialami setelah menerima terapi analgesik. (tabel V.7). Pada terapi amitriptilin, efek samping aktual yang terjadi

adalah mengantuk dialami sebanyak 20 pasien, mulut kering sebanyak 10 pasien, konstipasi sebanyak 5 pasien, pandangan kabur sebanyak 1 pasien, lemas sebanyak 3 pasien, bingung sebanyak 1 pasien, dan nyeri perut sebanyak 1 pasien. Sedangkan pada terapi gabapentin efek samping aktual yang dijumpai adalah mengantuk, lemas, diare, dan kembung masing-masing sebanyak 1 pasien. Efek samping pada penggunaan karbamazepin oleh 1 orang pasien yang dijumpai adalah mengantuk dan lemas. Efek samping mengantuk dirasa menguntungkan apabila amitriptilin dan gabapentin digunakan sebelum tidur karena dapat memperbaiki kualitas tidur pasien (Boulton *et al.*, 2005).

Secara umum, penggunaan NSAIDs dapat menyebabkan beberapa efek samping seperti nyeri abdominal, dispepsia, diare, muntah, nyeri kepala, dan sebagainya (PERDOSSI, 2011). Pada penelitian ini diantara 15 pasien yang menerima terapi NSAIDs (tabel V.8), hanya ditemukan 1 pasien yang mengeluh mengalami nyeri perut setelah menggunakan meloksikam. Pada salah satu studi *meta-analysis* dan *systematic review* RCT menunjukkan bahwa meloksikam (NSAIDs selektif COX-2) sedikit menyebabkan efek samping pada gastrointestinal dibandingkan dengan NSAIDs non selektif COX-2 (Schoenfeld, 1999).

Penggunaan beberapa obat secara bersamaan dapat menyebabkan DRP salah satunya yaitu adanya interaksi obat. Interaksi obat potensial yang signifikan ditemukan pada penggunaan amitriptilin bersamaan dengan diazepam, amitriptilin dengan sukralfat, dan NSAIDs dengan aspirin dosis rendah (tabel V.8). Mekanisme interaksi amitriptilin dengan diazepam belum diketahui secara pasti namun dimungkinkan oleh adanya efek aditif depresi SSP dan adanya peningkatan efek antimuskarinik atau gabungan keduanya. Hal ini berefek pada adanya peningkatan level amitriptilin sehingga menyebabkan peningkatan efek

samping seperti mengantuk dan inkoordinasi. Bila kedua obat ini diberikan bersamaan, maka pasien sebaiknya diingatkan untuk berhati-hati dengan efek samping tersebut dan terutama saat berkendara atau melakukan pekerjaan yang membutuhkan konsentrasi tinggi (Baxter, 2010).

Penggunaan amitriptilin bersamaan dengan sukralfat dapat menyebabkan bioavailabilitas amitriptilin menurun dan efek amitriptilin tidak optimal karena sukralfat menurunkan absorpsi amitriptilin dalam usus. Salah satu cara untuk mengatasi hal ini adalah pemberian jeda pada penggunaan amitriptilin yaitu dua jam sebelum atau sesudah pemberian sukralfat (Baxter, 2010).

Pemberian NSAIDs sebaiknya dihindari bila digunakan bersamaan dengan aspirin dosis rendah. Hal ini disebabkan oleh adanya penurunan efek kardioprotektif aspirin dosis rendah dan peningkatan resiko iritasi saluran cerna. Bila NSAID tetap diperlukan, maka dapat dipertimbangkan penggunaan analgesik yang tidak mengganggu efek antiplatelet aspirin dosis rendah seperti asetaminofen. Selain itu, pemberian jeda pada penggunaan NSAIDs yaitu minimal satu jam setelah pemberian aspirin salut enterik dosis rendah (Tatro, 2009; Baxter, 2010).

Pola penggunaan analgesik pada pasien diabetik neuropati di Rumah Sakit Universitas Airlangga (RSUA) Surabaya secara umum telah sesuai dengan pedoman terapi nyeri diabetik neuropati AAN tahun 2011 maupun PERDOSSI tahun 2011. Penentuan dosis, frekuensi penggunaan, dan waktu pemberian perlu mempertimbangkan toleransi individual (PERDOSSI, 2011). Adanya perbedaan *outcome* terapi pada beberapa pasien dikarenakan nyeri merupakan *multiple mechanisms* dan bersifat individual pada setiap pasien sehingga diperlukan adanya peningkatan

dosis analgesik, penggantian jenis analgesik, atau kombinasi analgesik untuk mencapai efek terapi (Woolf, 2004; Boulton *et al.*, 2005).



## BAB VII

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan pada 62 pasien dengan diagnosa diabetik neuropati yang menerima terapi analgesik di Poli Saraf dan Poli Penyakit Dalam Rumah Sakit Universitas Airlangga Surabaya pada periode 3 Maret sampai 28 Juni 2016 didapatkan kesimpulan sebagai berikut:

1. Pola Penggunaan Analgesik
  - Jenis analgesik yang diberikan adalah analgesik tunggal (74,19%) atau kombinasi dari dua analgesik (25,81%). Analgesik tunggal yang paling sering digunakan amitriptilin (56,25%) dan gabapentin (23,19%), sedangkan kombinasi analgesik yang paling sering digunakan adalah amitriptilin+meloksikam (50%) dan amitriptilin+natrium diklofenak (18,75%). Analgesik lain yang diberikan adalah karbamazepin, asam mefenamat, asetaminofen, dan ibuprofen.
  - Semua analgesik diberikan per oral dengan dosis sebagai berikut: amitriptilin 1x6,25 mg/hari, 1x8,33 mg/hari, 1x12,5 mg/hari, 1x25 mg/hari, 2x25 mg/hari, 3x25 mg/hari, 37,5 mg/hari; gabapentin 2x100 mg/hari, 2x150 mg/hari, 1x300 mg/hari, 2x300 mg/hari; meloksikam 1x7,5 mg/hari, 2x7,5 mg/hari, 1x15 mg/hari; natrium diklofenak 2x25 mg/hari, 2x50 mg/hari; asam mefenamat 1x500 mg/hari, 2x500 mg/hari;

karbamazepin 3x200 mg/hari; asetaminofen 3x500 mg/hari; ibuprofen 2x400 mg/hari.

2. *Outcome* Terapi

*Outcome* terapi yang diperoleh berdasarkan data dari 39 pasien yang menerima terapi analgesik tunggal, sebanyak 33 pasien mengalami perbaikan gejala, sedangkan dari 13 pasien yang menerima terapi analgesik kombinasi sebanyak 11 pasien mengalami perbaikan gejala. Selain adanya perbaikan gejala, perbaikan kualitas tidur juga dirasakan oleh beberapa pasien yang menerima terapi amitriptilin dan gabapentin.

3. DRPs

DRPs yang ditemui pada penelitian ini adalah adanya efek samping aktual obat analgesik dan interaksi obat potensial yang signifikan ditemukan pada penggunaan amitriptilin bersamaan dengan diazepam, amitriptilin dengan sukralfat, dan NSAIDs dengan aspirin dosis rendah.

## 7.2 Saran

1. Diperlukan observasi dan identifikasi jenis nyeri secara komprehensif untuk keberhasilan terapi.
2. Diperlukan dokumentasi lengkap pada DMK termasuk data skala nyeri pada pasien dengan diabetik neuropati.
3. Diperlukan peran aktif farmasis dalam melakukan asuhan kefarmasian untuk mencegah dan mengatasi DRPs pada pasien diabetes melitus dengan komplikasi neuropati



## DAFTAR PUSTAKA

- Acute Pain Management: *Operative or Medical Procedures and Trauma, Clinical Practice Guideline No. 1. AHCPR Publication No. 92-0032*; February 1992. Agency for Healthcare Research & Quality, Rockville, MD; pages 116-117.
- Adler A, Boyko E, Ahroni J, *et al.* 1997. *Risk factors for diabetic peripheral sensory*
- American Academy of Neurology. 2011. *AAN summary of evidence-based guidelines for clinicians: treatment of painful diabetic neuropathy.*  
<https://www.aan.com/Guidelines/home/GetGuidelineContent/480>.
- American Diabetes Association. 2014. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (position statement)*. Diabetes Care 2014; 37:S81–S90.
- American Diabetes Association. 2014. *Standards of medical care in diabetes (position statement)*. Diabetes Care 2014; 37: S14–S80.
- American Society of Health-System Pharmacists. 2011. *AHFS Drug Information*. Bethesda, MD 20814
- Argoff C, Backonja M, Belgrade M, *et al.* 2006. *Consensus guidelines: treatment and planning options: diabetic peripheral neuropathic pain*. Mayo Clin Proc; 81(suppl): S12–S25.
- Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. 2010. *European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision*. Eur J Neurol; 17: 1113-1e88

- Balakumar P, Arora MK, Ganti SS, Reddy J, Singh M. 2009. *Recent advances in pharmacotherapy for diabetic nephropathy: current perspectives and future directions*. Pharmacol Res; 60:24–32.
- Ballantyne JC, Shin NS. 2008. *Efficacy of opioids for chronic pain: a review of the evidence*. Clin J Pain; 24:469–478.
- Bansal V, Kalita J, Misra UK. 2006. *Diabetic neuropathy*. Postgrad Med J; 82:95–100.
- Bansal V, Kalita J, Misra UK. 2006. *Diabetic neuropathy*. Postgrad Med J; 82: 95–100.
- Barohn RJ, Sahenk Z, Warmolts JR *et al*. 1990. *The Bruns-Garland syndrome (diabetic amyotrophy)*. Arch Neuro; 48: 1130.
- Baron R, Binder A, Wasner G. 2010. *Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment*. Lancet Neurol ; 9: 807– 819.
- Baxter, Karen. 2010. *Stockley's Drug Interaction*. 9<sup>th</sup> Ed. London: Pharmaceutical Press
- Baynes JW, Thorpe SR. 1999. *Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm*. Diabetes ; 48:1–9.
- Bennett MI. 2001. *The LANSS Pain Scale: The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*. Pain 92: 147–157.
- Bierhaus A, Nawroth PP. 2009. *Multiple levels of regulation determine the role of the receptor for AGE (RAGE) as common soil in inflammation, immune responses and diabetes mellitus and its complications*. Diabetologia. 52(11):2251–63
- Blommel ML, Blommel AL. 2007. *Pregabalin: an antiepileptic agent useful for neuropathic pain*. Am J Health Syst Pharm. Jul 15;64(14): 1475-82.

- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Bruxelle J, *et al.* 2005. *Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4)*. Pain 114: 29–36.
- Boulton AJM, Armstrong WD, Scarpello JHB, Ward JD. 1983. *The natural history of painful diabetic neuropathy : A 4 years study*. Postgraduate Med J ;59: 556-9.
- Boulton AJM, Augur E, Ayyer DR *et al.* 1984. *Diabetic thoracic polyradiculopathy presenting as an abdominal swelling*. BMJ; 289: 798-9.
- Boulton AJM. 2005. *Management of diabetic peripheral neuropathy*. Clin Diabetes; 23:9–15.
- Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, Kerr D. 2012. *Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life*. Diabetes Care; 35: 2451-2458
- Bril V, England J, Franklin GM, *et al.* 2011. *Evidence based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation*. Neurology; 76:1758–1765
- Cameron NA, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. 2001. *Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy*. Diabetologia; 44(11): 1973–1988.

- Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, *et al.* 1994. *Assessment and management of foot disease in patients with diabetes*. N Engl J Med; 331:854–60.
- Casale R, Mattia C. 2014. *Building a diagnostic algorithm on localized neuropathic pain (LNP) and targeted topical treatment: focus on 5% lidocaine-medicated plaster*. Ther Clin Risk Manag; 10: 259-268
- Cegielska-Perun K, Bujalska-Zadrożny M, Tatarkiewicz J, Gąsińska E, Makulska-Nowak HE. 2013. *Venlafaxine and neuropathic pain*. Pharmacology; 91: 69-76
- Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Statistics Report: Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States, 2014*. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services; 2014.
- Chang G, Chen L, Mao J. 2007. *Opioid tolerance and hyperalgesia*. Med Clin North Am; 91:199–211.
- Chou R, Carson S, Chan BK. 2009. *Gabapentin versus tricyclic antidepressants for diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia: discrepancies between direct and indirect meta-analyses of randomized controlled trials*. J Gen Intern Med; 24: 178-188
- Cipolle, R. J., Strand, L. M., and Moley, P. C. 2007. *Pharmaceutical Care Practice: The Clinician's Guide, 2nd Edition*. New York: McGraw-Hill Companies Inc.
- Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jensen TS, Serra J, Treede RD. 2010. *EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009*. Eur J Neurol; 17: 1010–1018.

- Cymbalta (duloxetine) prescribing information. Indianapolis, Indiana: Eli Lilly and Company; December 2014. <http://pi.lilly.com/us/cymbalta-pi.pdf>.
- Dalton JA, McNaull F. 1998. *A call for standardizing the clinical rating of pain intensity using a 0 to 10 rating scale*. Cancer Nurs; 21:46–49.
- Dorsey R, Eberhardt M, Gregg E, Geiss L. 2009. *Control of risk factors among people with diagnosed diabetes by lower extremity disease status*. Prev Chronic Dis;6:1–6.
- Duran-Jimenez B, Dobler D, Moffatt S, Rabbani N, Streuli CH, Thornalley PJ, et al. 2009. *Advanced glycation end products in extracellular matrix proteins contribute to the failure of sensory nerve regeneration in diabetes*. Diabetes.; 58(12):2893–903
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. 2003. *Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations*. Arch Neurology; 60:1524–1534.
- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. 2008. *Diabetic neuropathy: mechanisms to management*. Pharmacol Ther; 120:1–34.
- Ekberg K, Johansson BL. 2008. *Effect of C-peptide on diabetic neuropathy in patients with type 1 diabetes*. Exp Diabetes Res. 457912.
- Farrar JT, Young GP Jr, LaMoreaux L, et al. 2001. *Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale*. Pain; 94:149–158.
- Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. 2008. *Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized,*

- controlled trials across a range of doses.* Diabetes Care; 31:1448–1454.
- Freyhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle T. 2006. *painDETECT: A new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain.* Curr Med Res Opin 22: 1911–1920.
- Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. 2005. *Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain.* N Engl J Med.; 352(13):1324–34.
- Gilron I, Flatters SJL. 2006. *Gabapentin and pregabalin for the treatment or neuropathic pain: A review of laboratory and clinical evidence.* Pain Res Manage; 11 Suppl A: S16A-29A
- Gore M, Brandenburg NA, Dukes E, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. 2005. *Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep.* J Pain Symptom Manage; 30: 374-385
- Groninger H, Schisler RE. 2012. *Topical capsaicin for neuropathic pain #255.* J Palliat Med; 15: 946-947
- Guy S, Mehta S, Leff L, Teasell R, Loh E. 2014. *Anticonvulsant medication use for the management of pain following spinal cord injury: systematic review and effectiveness analysis.* Spinal Cord; 52: 89-96
- Halawa MR, Karawagh A, Zeidan A, Mahmoud AE, Sakr M, Hegazy A, 2010. *Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy among patients suffering from diabetes mellitus in Saudi Arabia.* Current Medical Research & Opinion Vol. 26, No. 2, 337–343

- Hartemann A, Attal N, Bouhassira D, Dumont I, Gin H, Jeanne S, Said G, Richard JL. 2011. *Working Group on the Diabetic Foot from the French-speaking Society of Diabetology: Painful diabetic neuropathy: diagnosis and management*. *Diabetes Metab*; 37: 377–388.
- Herman WH, Kennedy L. 2005. *Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes*. *Diabetes Care*; 28:1480–1
- Huizinga MM, Peltier A. 2007. *Painful Diabetic Neuropathy: A Management-Centered Review*. *Clinical Diabetes*; 25: 6-15
- Jang ER, Lee CS. 2011. *7-ketocholesterol induces apoptosis in differentiated PC12 cells via reactive oxygen species-dependent activation of NF- $\kappa$ B and Akt pathways*. *Neurochem Int*. 58(1):52–9
- Kaur H, Hota D, Bhansali A, Dutta P, Bansal D, Chakrabarti A. 2011. *A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial*. *Diabetes Care* 2011; 34: 818-822
- Kenneth Cohen, PharmD, PhD, CGP; Nataliya Shinkazh, PharmD, BCPS, CDE; Jerry Frank, MD, FAAFP; Igor Israel, MD; and Chris Fellner. 2015. *Pharmacological Treatment Of Diabetic Peripheral Neuropathy*
- Kim B, Feldman EL. 2012. *Insulin resistance in the nervous system*. *Trends Endocrinol Metab*.
- Kim, Rachel P, MD; Steven V. Edelman, MD; Dennis D. Kim, MD. 2001. *Musculoskeletal Complications of Diabetes Mellitus*. *CLINICAL DIABETES • Volume 19, Number 3*
- Krause SJ, Backonja MM. 2003. *Development of a neuropathic pain questionnaire*. *Clin J Pain* 19: 306–314.

- Kulkantrakorn K, Lorsuwansiri C, Meesawatson P. 2013. *0.025% capsaicin gel for the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial*. Pain Pract; 13: 497-503
- Lindsay TJ, Rodgers BC, Savath V, Hettinger K. 2010. *Treating diabetic peripheral neuropathic pain*. Am Fam Physician; 82:151–158.
- Lyrica (pregabalin) prescribing information. New York, New York: Pfizer, Inc.; December 2013.
- Malik RA, Tesfaye S, Thompson SD, *et al.* 1993. *Endoneurial localisation of microvascular damage in human diabetic neuropathy*. Diabetologia; 36(5): 454–459.
- Max MB, Kishore-Kumar R, Schafer SC, *et al.* 1991. *Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial*. Pain; 45:3–9.
- Merskey H, Bogduk M, editors. 1994. *Classification of chronic pain, 2nd ed.* Seattle: IASP Press
- Michael EC, Chair RK, Ruth M, Michael HC, Julie AJ, Mitchell N. 2003. *VHA Pain Outcomes Toolkit*. National VA Pain Outcomes Working Group: Department Of Veterans Affairs, Washington DC; 5:27-28
- Mihic SJ, Harris RA. 1997. *GABA and the GABAA receptor*. Alcohol Health Res World; 21:127–131.
- Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice AS. 2014. *Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults*. Cochrane Database Syst Rev 2014; 4: CD007938
- Neurontin (gabapentin) prescribing information. New York, New York: Pfizer, Inc.; September 2015. *neuropathy*. Diabetes Care; 20 : 1162–1167.



- Newrick PG, Wilson AJ, Jakubowski J, Boulton AJ, Ward JD. 1986. *Sural nerve oxygen tension in diabetes*. Br Med J (J Clin Res Ed); 293(6554): 1053– 1054
- Nurmikko, T.J. Nash, T.P. and Wiles, J.R. 1999. *Control of Chronic Pain*. BMJ 314: 1438-1441.
- Obrosova IG. 2005. *Increased sorbitol pathway activity generates oxidative stress in tissue sites for diabetic complications*. Antioxid Redox Signal. 7(11–12):1543–52.
- Padilla A, Descorbeth M, Almeyda AL, Payne K, De Leon M. 2011. *Hyperglycemia magnifies Schwann cell dysfunction and cell death triggered by PA-induced lipotoxicity*. Brain Res. 1370:64–79
- Page N, Deluca J, Crowell K. 2012. *Clinical inquiry: what medications are best for diabetic neuropathic pain?* J Fam Pract; 61: 691-693
- Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, et al. 1995. *Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med; 333:89–94.
- Peltier A, Goutman SA, Callaghan BC. *Painful diabetic neuropathy*.
- Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI). 2011. *Diagnostik dan Penatalaksanaan Nyeri Neuropatik*. Airlangga University Press ; 6: 53-54
- Perkins B, Greene D, Bril V. 2001. *Glycemic control is related to the morphological useful for neuropathic pain*. Am J Health Syst Pharm; 64: 1475-1482
- Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE). 2010. *Classification for Drug Related Problem*. (Revised 14-01-2010vm) V6.2

- Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, *et al.* 2013. *Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) cohort.* Diabetes Care; 36:3208–3215.
- Portenoy R. 2006. *Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain.* Curr Med Res Opin 22: 1555–1565.
- Pourmand R. 1997. *Diabetic neuropathy.* Neurol Clin; 15: 569-76.
- Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. *Situasi dan Analisis Diabetes* : Kemenkes RI, 2014
- Quattrini C, Tesfaye S. 2003. *Understanding the impact of painful diabetic neuropathy.* Diabetes Metab Res Rev; 19 Suppl 1: S2-S8
- Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, Simon D, Said G, Le TK, Garcia-Cebrian A, Monz B. 2009. *Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain.* BMC Neurol; 9: 6
- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013. *Laporan Hasil Riskesdas 2013.* Badan Litbangkes, Depkes RI, 2013
- Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. 2004. *Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a doubleblind, placebo-controlled study.* Pain; 110: 697-706
- Saarto T, Wiffen PJ. 2007. *Antidepressants for neuropathic pain.* Cochrane Database Syst Rev; 4:CD005454.
- Sachdeva PD, Patel BG. 2010. *Drug Utilization Studies-Scope and Future Perspectives.* International Journal on Pharmaceutical and Biological Research.;1:11-7.

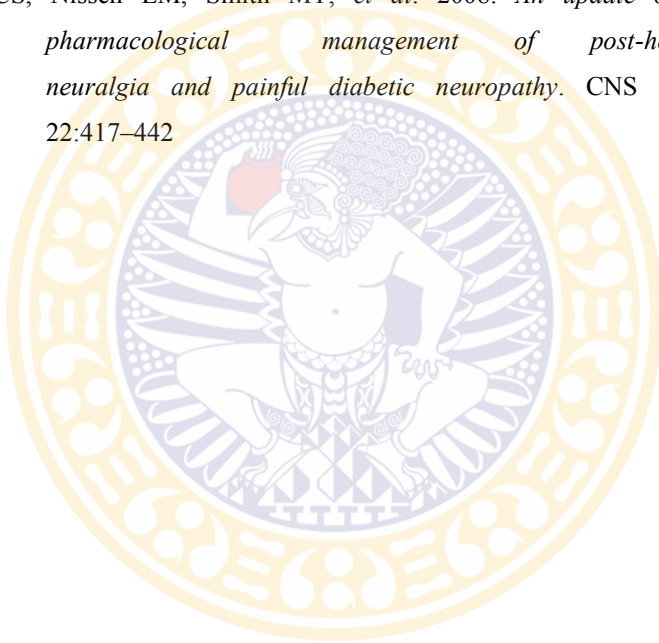
- Schoenfeld, Philip. 1999. *Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta analysis and systematic review of randomized controlled trials*. The American Journal of Medicine , Volume 107 , Issue 6, 48 – 54
- Sherwood, LZ., 2001. *Fisiologi Manusia : dari Sel ke Sistem Edisi 2*. Jakarta: EGC, 595-677.
- Sima AA, Zhang W, Grunberger G. 2004. *Type 1 diabetic neuropathy and C-peptide*. Exp Diabetes Res. 5(1):65–77.
- Simmons Z, Feldman EL. 2000. *The pharmacological treatment of painful diabetic neuropathy*. Clin Diabetes; 18:5–10.
- Singleton JR, Smith AG. 2012. *The diabetic neuropathies: practical and rational therapy*. Semin Neurol; 32: 196-203
- Sjoqvist F, Birkett D. 2003. *Drug Utilization*. In: *Bramley DW (Eds). Introduction to Drug Utilization Research. (WHO booklet)*. New York : WHO office of publications, p. 76-84.
- SK Bhadada. RK Sahay. VP Jyotsna. JK Agrawal. 2001. *Diabetic Neuropathy: Current Concepts*. Journal, Indian Academy of Clinical Medicine; Vol. 2, No. 4
- Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. 2014. *Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy*. Pain Pract; 14: 167-184
- Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P. 2011. *Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy: Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management*. Diabetes Metab Res

- Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S. 2008. *Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy*. *Curr Pharm Des.*; 14(10):953–61
- Sultan A, Gaskell H, Derry S, Moore RA. 2008. *Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomized trials*. *BMC Neurology*; 8:29.
- Tan T, Barry P, Reken S, *et al.* 2010. *Pharmacological management of neuropathic pain in non-specialist settings: summary of NICE guidance*. *BMJ*; 340:c1079.
- Tanenberg RJ. 2009. *Diabetic Peripheral Neuropathy: Painful or Painless*. *Hospital Physician*; 45: 1-8 125.
- Tatro, D.S., 2009. *Drug Interaction Facts: The Authority on Drug Interactions*. Wolter Kluwer Health, Inc.
- Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. 2007. *Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery*. *Epilepsy Res*; 73:137–150.
- Tesch GH. 2007. *Role of macrophages in complications of type 2 diabetes*. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007; 34(10):1016–9
- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P. 2010. *Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group: Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments*. *Diabetes Care*; 33: 2285–2293.
- Tesfaye S, Selvarajah D. 2012. *Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy*. *Diabetes Metab Res Rev*; 28(suppl 1):8–14.

- Thomas PK. 1973. *Metabolic neuropathy*. Jr Coll Physicians London 7:154-60.
- Thomes PK. 1997. *Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neurophathy*. Diabetes; 46 (suppl-2): 54S-57S.
- Toth C, Brussee V, Martinez JA, McDonald D, Cunningham FA, Zochodne DW. 2006. *Rescue and regeneration of injured peripheral nerve axons by intrathecal insulin*. Neuroscience. 139(2):429-49
- Toyry JP, Niskanen LK, Mantysaari MJ *et al*. 1996. *Occurrence predictors and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM: Ten years follow up from diagnosis*. Diabetes; 45: 308-15.
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, *et al*.1994. *Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical research purposes*. Neurology. 2008; 70(18):1630-1635.
- Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. 2011. *Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets*. Nat Rev Neurol.; 7(10):573-83
- Vincent AM, Hinder LM, Pop-Busui R, Feldman EL.2009. *Hyperlipidemia: a new therapeutic target for diabetic neuropathy*. J Peripher Nerv Syst.; 14(4):257-67.
- Vincent AM, Perrone L, Sullivan KA, Backus C, Sastry AM, Lastoskie C, *et al*. 2007. *Receptor for advanced glycation end products activation injures primary sensory neurons via oxidative stress*. Endocrinology. 148(2):548-58
- Vinik AI, Mitchell BD, Leichter SB, *et al*. 1995. *Epidemiology of the complications of diabetes*. In: Leslie RD, Robbins DC, editors.

- Diabetes: clinical science in practice. Cambridge (United Kingdom): Cambridge University Press; p. 221–87.
- Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. 2000. *Diabetic neuropathies*. *Diabetologia*; 43:957–73.
- Vlassara H, Palace MR. 2002. *Diabetes and advanced glycation endproducts*. *J Intern Med* ; 251:87–101.
- Vlassara H, Striker GE. 2013. *Advanced glycation endproducts in diabetes and diabetic complications*. *Endocrinol Metab Clin North Am* ; 42:697–719.
- Watkins PJ, Edmonds ME. 1997. *Clinical features of diabetic neuropathy*. In Pickup J, Williams G (eds): *Text Book of Diabetes* 2nd edition, Blackwell Science.
- Weinbroum AA, Rudick V, Paret G, Ben-Abraham R. 2000. *The role of dextromethorphan in pain control*. *Can J Anaesth*; 47:585–596.
- Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. 2006. *A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain*. *Neurology*; 67:1411–1420.
- Wolff RF, Bala MM, Westwood M, Kessels AG, Kleijnen J. 2010. *5% lidocaine medicated plaster in painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): a systematic review*. *Swiss Med Wkly*; 140: 297-306
- Wong D, Whaley L. 1986. *Clinical Handbook of Pediatric Nursing, 2nd ed*. St. Louis, Mo: Mosby
- Wong DL, Hackenberry-Eaton M, Wilson D, Winkelstein ML., Schwartz P. 2001. *Wong's Essentials of Pediatric Nursing, 6/e*, St. Louis, P. 1301. Copyrighted by Mosby, Inc. Reprinted with permission.

- Woolf CJ. 2004. *Pain moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management*. *Annals of Internal Medicine*; 140 : 441-51.
- Xu QG, Li XQ, Kotecha SA, Cheng C, Sun HS, Zochodne DW. 2004. *Insulin as an in vivo growth factor*. *Exp Neurol*. 188(1):43–51.
- Zilliox L, Russell JW. 2011. *Treatment of diabetic sensory polyneuropathy*. *Curr Treat Options Neurol* ; 13: 143-159
- Zin CS, Nissen LM, Smith MT, *et al.* 2008. *An update on the pharmacological management of post-herpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy*. *CNS Drugs*; 22:417–442



**Lampiran 1** Lembar Pengumpul Data

No. DMK	DATA DEMOGRAFI PASIEN	DATA KLINIK & DATA LAB
	Initial Pasien :	Berat Badan (kg) :
	Usia :	Tinggi Badan (cm) :
	Jenis Kelamin :	Tekanan Darah (mmHg) :
	Tanggal Kunjungan :	GDA (mg/dL) :
	Keluhan/Diagnosa :	GDP (mg/dL) :
		GD2pp (mg/dL) :
	Riwayat Penyakit :	Kolesterol total (mg/dL) :
		HDL (mg/dL) :
	Riwayat Pengobatan :	LDL (mg/dL) :
		TG (mg/dL) :

No.	Jenis & Kombinasi Obat	Dosis	Rute Pemberian	Frekuensi Penggunaan	Waktu Penggunaan



**Lampiran 2** Kuesioner Penelitian**KUESIONER PENELITIAN**

Studi Penggunaan Obat Analgesik pada Pasien Diabetik Neuropati di  
Rumah Sakit Universitas Airlangga (RSUA) Surabaya

No DMK :

Nama :

Usia :

No. Telp/HP :

Jenis Kelamin :  Laki-laki  
 Perempuan

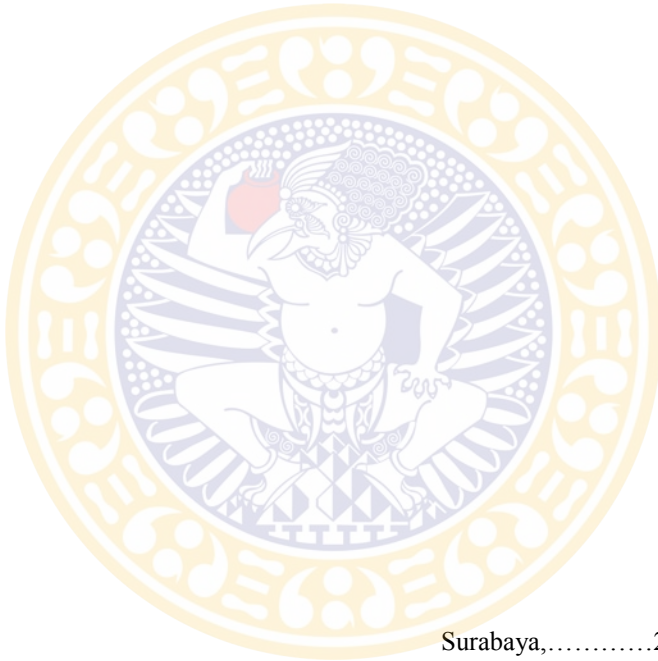
1. Apakah obat analgesik yang diterima saat ini (beserta dosis)?
2. Apakah sebelumnya pernah menggunakan obat analgesik yang diterima saat ini?

Ya  Tidak

3. Apakah selama menggunakan obat analgesik tersebut anda merasakan keluhan seperti: *(Bisa pilih lebih dari satu)*

<input type="checkbox"/> Pusing	<input type="checkbox"/> Gemetar	<input type="checkbox"/> Kembung
<input type="checkbox"/> Mengantuk	<input type="checkbox"/> Berkeringat	<input type="checkbox"/> Penurunan berat badan
<input type="checkbox"/> Pandangan kabur	<input type="checkbox"/> Mual	<input type="checkbox"/> Peningkatan berat badan
<input type="checkbox"/> Gangguan berpikir	<input type="checkbox"/> Muntah	<input type="checkbox"/> Jantung berdebar
<input type="checkbox"/> Lemas	<input type="checkbox"/> Diare	<input type="checkbox"/> Ruam kulit
<input type="checkbox"/> Susah tidur	<input type="checkbox"/> Susah buang air besar	<input type="checkbox"/> Mulut kering
		<input type="checkbox"/> Lain-lain....

4. Apa yang anda lakukan untuk mengatasi keluhan selama penggunaan obat analgesik tersebut?
- Meneruskan penggunaan obat analgesik       Menghentikan penggunaan obat analgesik
- Menurunkan dosis       Lain - lain....
5. Obat lain yang digunakan selain obat analgesik?



Surabaya,.....2016

( )

Lampiran 3 Tabel Induk Pasien

TGL KUNJUNGAN	NO DMK	INISIAL PASIEN/ JENIS KELAMIN/ USIA	KELUHAN/ DIAGNOSA	RIWAYAT PENYAKIT	RIWAYAT PENGGUNAAN OBAT	TERAPI ANALGESIK		
						Obat	Dosis (mg)	Aturan Pakai
3/3/2016	142XX	SJO/L/65	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-PNP</li> <li>- PCI 2nd attack</li> <li>- HT</li> <li>- Kesemutan pada telapak kaki D/S</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-PNP</li> <li>- HT</li> <li>- Hiperurisemia</li> <li>- PCI</li> <li>- Trigger finger</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metformin 500 mg 2x1</li> <li>- Glimepirid 3 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Valsartan 80 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Amlodipin 10 mg 1 x 1</li> <li>- ASA 100 mg 1 x 1</li> <li>- Allopurinol 100 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Na-Diklofenak 2x25 mg prn</li> <li>- Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – ½ tab</li> <li>- Vit B kompleks 1x1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amitriptilin</li> <li>Na-Diklofenak</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>25</li> <li>25</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 – 0 – ½ tab</li> <li>2 x 25 mg tab (prn)</li> </ul>
3/3/2016	207XX	STN/P/51	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-PNP</li> <li>- Kesemutan pada ekstremitas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-PNP</li> <li>- HT</li> <li>- Dislipidemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspart 18 – 0 – 18</li> <li>- Glimepirid 3 mg 1 – 0 – 0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amitriptilin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>25</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 – 0 – 1 tab</li> </ul>

			D/S		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Akarbose 100 mg 3 x 1</li> <li>- Amlodipin SR 30 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Lisinopril 10 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Simvastatin 20 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – 1 tab</li> </ul>			
3/3/2016	074XX	DK/L/44	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-PNP</li> <li>- HT</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- Hiperurisemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-PNP</li> <li>- HT</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- Hiperurisemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glargin 0 – 0 – 12</li> <li>- Aspart 3 x 100 UI</li> <li>- Metformin 500 mg 3 x 1</li> <li>- Fenofibrat 100 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Allopurinol 100 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Valsartan 160 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Amlodipin 10 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Gabapentin 300 mg 0 – 0 – 1 caps</li> </ul>	Gabapentin	300	0 – 0 – 1 caps

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

4/3/2016	097XX	HP/P/56	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-PNP</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- Dispepsia</li> <li>- Vertigo</li> <li>- LBP</li> <li>- Nyeri dan kesemutan pada telapak kaki D/S</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-PNP</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- Dispepsia</li> <li>- Vertigo</li> <li>- LBP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metformin 500 mg 3x1</li> <li>- Glimepirid 3 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Fenofibrat 300 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg 1 tab – 0 – 0</li> <li>- Vit B kompleks 1x1</li> <li>- Omeprazol 2 x 1</li> <li>- Sukralfat 3 x CI</li> </ul>	Amitriptilin	25	1 tab – 0 – 0
7/3/2016	096XX	SK/L/49	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PCI</li> <li>- DM-PNP</li> <li>- HT</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- Nyeri (burning) pada kaki D/S</li> <li>- Rasa kebas, kesemutan, kaku pada tangan D/S</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-ND</li> <li>- PCI</li> <li>- DM-PNP</li> <li>- HT</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- Trigger finger</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Detemir 0 – 0 – 34</li> <li>- Aspart 3 x 120 UI</li> <li>- Pioglitazon 15 mg 1 x 1</li> <li>- Valsartan (Valsartan) 80 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Simvastatin 20 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Klopidoogrel 75 mg 1 x 1</li> </ul>	Gabapentin	300	½– 0– ½ tab

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

					<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gabapentin 300mg ½ – 0 – ½</li> <li>- Vit B kompleks 1x1</li> </ul>			
7/3/2016	083XX	SNO/L/71	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PCI 2nd attack</li> <li>- DM-PNP</li> <li>- HT</li> <li>- Kesemutan pada telapak kaki D/S terutama saat berjalan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PCI 2nd attack</li> <li>- DM-PNP</li> <li>- HT</li> <li>- Hepatitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ASA 100 mg 1 X 1</li> <li>- Valsartan 80 mg 1 x 1</li> <li>- Glikuidon 30 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Akarbose 100 mg 3 x 1</li> <li>- Amlodipin SR 30 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Simvastatin 20 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Valsartan 80 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Alopurinol 100 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Lesichol 300 mg 2 x 1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – ¼ tab</li> <li>- Vit B kompleks 2x1</li> </ul>	Amitriptilin	25	0 – 0 – ¼ tab
8/3/2016	252XX	LS/P/63	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-PNP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-PNP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspart</li> </ul>	Asam	500	2 x 500

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dislipidemia</li> <li>- Kesemutan pada telapak tangan D/S, kesemutan pada kaki D, terutama saat istirahat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HT</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- Dispepsia</li> <li>- Insomnia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>12 – 0 – 10</li> <li>- Metformin 500 mg 3 x 1</li> <li>- Simvastatin 10 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Valsartan 80 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Lansoprazol 30 mg 1 x 1</li> <li>- Asam mefenamat 500 mg 2 x 1</li> <li>- Neurodex 1x1</li> </ul>	mefenamat		mg pc
11/3/2016	203XX	IDR/P/72	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-PNP</li> <li>- Kesemutan pada tangan, paha, dan kaki, mengganggu tidur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-PNP</li> <li>- HT</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- HHD</li> <li>- Stable angina</li> <li>- Degenerative disk disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspart 14 – 0 – 14</li> <li>- Simvastatin 20 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Alopurinol 100 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Valsartan 80 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Amlodipin 5 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Lisinopril 10 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- ISDN 5 mg</li> </ul>	Amitriptilin	25	0 – 0 – ½ tab

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

					<ul style="list-style-type: none"> <li>2 x 1</li> <li>- Meloksikam 7,5 mg</li> <li>2 x 1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg</li> <li>0 – 0 – ½ tab</li> <li>- Mecobalamin 50 mg</li> <li>1x1</li> </ul>			
11/3/2016	126XX	GKI /L/71	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-PNP</li> <li>- Hiperurisemia</li> <li>- Kesemutan pada telapak tangan dan kaki terutama pada malam hari, kadang <i>glove and socks sensation</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-PNP</li> <li>- HT</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- Hiperurisemia</li> <li>- PJK</li> <li>- OA genus</li> <li>- BPH</li> <li>- Bronkitis</li> <li>- ODS blind eye</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glimepirid 1 mg</li> <li>1 – 0 – 0</li> <li>- Metformin 500 mg</li> <li>2 x 1</li> <li>- Valsartan 80 mg</li> <li>0 – 0 – 1</li> <li>- Simvastatin 20 mg</li> <li>0 – 0 – 1</li> <li>- Alopurinol 200 mg</li> <li>0 – 0 – 1</li> <li>- Bisoprolol 2,5 mg</li> <li>1 – 0 – 0</li> <li>- Furosemid 40 mg</li> <li>½ tab – 0 – 0</li> <li>- Codein 10 mg</li> <li>2 x 1</li> <li>- OBH syr</li> <li>3 x CI</li> <li>- Amitriptilin 25 mg</li> <li>0 – 0 – ½ tab</li> </ul>	Amitriptilin	25	0 – 0 – ½ tab



ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

					- Neurodex 1 x 1			
14/3/2016	149XX	SP/P/68	- DM-PNP - HT - Kesemutan dan kaku pada kedua telapak tangan. Pada malam hari terasa nyeri.	- DM-PNP - HT - Dislipidemia	- Aspart 12 – 0 – 10 - Akarbose 50 mg 3 x 50 mg - Lisinopril 5 mg 1 – 0 – 0 - Simvastatin 20 mg 0 – 0 – 1 - ASA 80 mg 1 x 1 - Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – 1	Amitriptilin	25	0 – 0 – 1 tab
15/3/2016	053XX	SMR/P/59	- DM-PNP - HT	- DM-PNP - HT - Dislipidemia - Ulkus pedis - Dispepsia - ISPA	- Glargin 0 – 0 – 22 - Glimepirid 4 mg 1 – 0 – 0 - Metformin 500 mg 2 x 500 mg - Valsartan 80 mg 0 – 0 – 1 - Simvastatin 10 mg 0 – 0 – 1 - ASA 80 mg 1 x 1 - Gabapentin 300 mg	Gabapentin	300	0 – 0 – 1 caps

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

					0 – 0 – 1			
15/3/2016	050XX	SD/P/57	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-PNP</li> <li>- HT</li> <li>- Telapak kaki terasa seperti terbakar, rasa kesemutan dan nyeri pada jari-jari kaki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-PNP</li> <li>- HT</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- Hiperurisemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metformin 500 mg 3 x 1</li> <li>- Glimepirid 2 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Amlodipin SR 30 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Simvastatin 20 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Alopurinol 100 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Gabapentin 300 mg 0 – 0 – 1</li> </ul>	Gabapentin	300	0 – 0 – 1 caps
16/3/2016	324XX	MS/P/56	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-PNP</li> <li>- HT</li> <li>- Hiperurisemia</li> <li>- Sering nggliyeng</li> <li>- Tangan dan kaki D/S terasa nyeri, terkadang kaku dan kesemutan.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-PNP</li> <li>- HT</li> <li>- Hiperurisemia</li> <li>- Dislipidemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metformin 500 mg 2 x 1</li> <li>- Glimepirid 3 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Akarbose 50 mg 3 x 50 mg</li> <li>- Valsartan 80 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Simvastatin 20 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Alopurinol 100 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Dalam kapsul :</li> </ul>	Dalam kapsul : - Asam mefenamat 500 mg - Diazepam 2 mg - Amitriptilin 25 mg 1/3 tablet		0 – 0 – 1 caps

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

					Asam mefenamat 500 mg Diazepam 2 mg Amitriptilin 25 mg 1/3 tablet			
23/3/2016	182XX	NN/P/46	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuropati DM</li> <li>- Kedua telapak kaki terasa nyeri dan kesemutan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- HT</li> <li>- Dispepsia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspart 16 – 0 – 14</li> <li>- Metformin 500 mg 3 x 1</li> <li>- Valsartan 80 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Simvastatin 20 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Neurodex 1 x 1</li> </ul>	Amitriptilin	25	0 – 0 – 1 tab
23/3/2016	189XX	AS/L/59	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PCI</li> <li>- HT</li> <li>- DM-PNP</li> <li>- Kesemutan dan terkadang rasa <i>electric shock</i> mulai bahu sampai telapak tangan kanan, kesemutan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- HT</li> <li>- PCI</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- HNP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metformin 500 mg 3 x 1</li> <li>- Glimepirid 4 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Simvastatin 20 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Amlodipin SR 30 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- ASA 100 mg 1 x 1</li> </ul>	Amitriptilin	25	0 – 0 – ½ tab

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

			pada telapak tangan kiri		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Irbesartan 100 mg 1 x 1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – ½ tab</li> <li>- Vit B12 1x1</li> </ul>			
23/3/2016	233XX	IT/P/72	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PCI</li> <li>- HT</li> <li>- DM-PNP</li> <li>- Telapak kaki D/S terasa nyeri, terkadang kesemutan.</li> <li>- 21/4/2016 = sudah tidak ada keluhan nyeri maupun kesemutan pada telapak kaki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-ND</li> <li>- DM-PNP</li> <li>- HT</li> <li>- PCI</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- Hiperurisemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glargin 0 – 0 – 8</li> <li>- Gliquidon 1 – 0 – 0</li> <li>- Simvastatin 20 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Alopurinol 100 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Amlodipin 5 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Klopidoqrel 75 mg 1 x 1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – ½ tab</li> <li>- Vit B12 1x1</li> </ul>	Amitriptilin	25	0 – 0 – ½ tab
4/4/2016	340XX	RH/L/55	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM neuropati</li> <li>- Rasa kaku dan tebal pada kaki D</li> <li>- Tidak ada perbaikan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- DCM</li> <li>- DCFC II</li> <li>- Hiperurisemia</li> <li>- TB paru</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Detemir 0 – 0 – 16</li> <li>- Aspart 3 x 14 U</li> <li>- Furosemid 40 mg 1 x 1</li> <li>- Spironolakton 25</li> </ul>	Asam Mefenamat	500	2 x 1 tab

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

			setelah konsumsi asam mefenamat		<ul style="list-style-type: none"> <li>mg</li> <li>0 – 0 – 1</li> <li>- Irbesartan 150 mg</li> <li>1 x 1</li> <li>- Bisoprolol 2,5 mg</li> <li>0 – 0 – 1</li> <li>- ISDN 5 mg</li> <li>2 x 1</li> <li>- Allopurinol 100 mg</li> <li>1 x 1</li> <li>- 2 x FDC 4 tablet</li> <li>- Asam Mefenamat 500 mg</li> <li>2 x 1</li> <li>- Vitamin B Complex 1 x 1</li> </ul>			
11/4/2016	277XX	SKMO/L/69	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- HT</li> <li>- Ulkus pedis</li> <li>- DM neuropati</li> <li>- Telapak kaki terasa tebal, kesemutan, terkadang terasa terbakar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- HT</li> <li>- Ulkus pedis</li> <li>- DM neuropati</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Detemir 0 – 0 – 16</li> <li>- Aspart 3 x 6 U</li> <li>- ASA 100 mg 1 x 1</li> <li>- Telmisartan 8 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Simvastatin 10 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Allopurinol 100 mg</li> </ul>	Amitriptilin	25	0 – 0 – 1 tab

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

					2 hari sekali - Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – 1 - Neurodex 1 x 1			
12/4/2016	098XX	KK/L/69	- PNP-DM - Nyeri pada betis dan kaki D/S	- DM neuropati - HT	- Aspart 20 – 0 – 14 - Simvastatin 10 mg 0 – 0 – 1 - ASA 100 mg 1 x 1 - Meloksikam 15 mg 1 x 1 - Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – ½ - Neurodex 1 x 1	Meloksikam  Amitriptilin	15  25	1x1 tab  0 – 0 – ½ tab
12/4/2016	138XX	AW/P/51	- PNP-DM - Rasa tebal pada telapak kaki, kesemutan pada telapak tangan	- PNP-DM - DM-ND - Frozen Shoulder (D) - CTS (D)	- Aspart 3 x 6 U - Glargin 0 – 0 - 18 - Gemfibrosil 300 mg 0 – 0 - 1 - Amitriptilin 25 mg ½ - 0 - 1 - Neurodex 1 x 1 - Parasetamol 500 mg 3 x 1	Amitriptilin  Parasetamol	25  500	½ tab - 0 – 1 tab  3x1 tab
20/4/2016	390XX	SR/P/60	- PNP-DM	- DM neuropati	- Glimepirid 2 mg	Na-	50	2x1 tab

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- OA genus bilateral</li> <li>- HT</li> <li>- Nyeri lutut D/S</li> <li>- Kesemutan pada telapak tangan sejak dua bulan lalu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HT</li> <li>- OA genus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 – 0 – 0</li> <li>- Metformin 500 mg 3 x 1</li> <li>- Akarbose 50 mg 3 x 1</li> <li>- Simvastatin 10 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Glukosamin 250 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Na-Diklofenak 50 mg 2 x 1 prn</li> <li>- Neurodex 1 x 1</li> </ul>	Diklofenak		prn
22/4/2016	098XX	MM/L/50	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PNP-DM</li> <li>- HT</li> <li>- Rasa tebal dan kesemutan pada telapak kaki D/S</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM neuropati</li> <li>- HT</li> <li>- Pruritus diabetikum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glargin 0 – 0 – 22</li> <li>- Aspart 3 x 12 U</li> <li>- Metformin 500 mg 3 x 1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Neurodex 1 x 1</li> </ul>	Amitriptilin	25	0 – 0 – 1 tab
27/4/2016	073XX	MS/L/58	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM neuropati</li> <li>- HT</li> <li>- Tangan dan bahu terasa kaku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM neuropati</li> <li>- HT</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- HHD</li> <li>- LBP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glimpirid 2 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Metformin 500 mg 3 x 1</li> <li>- Simvastatin 20 mg</li> </ul>	Amitriptilin	25	3x1 tab

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

				- OA genus	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 – 0 – 1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg 3 x 1</li> <li>- Furosemid 1 – 0 – 0</li> <li>- Cardesartan 8 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- ASA 100 mg 1 x 1</li> <li>- Bisoprolol 2,5 mg 1 x 1</li> <li>- Spironolakton 25 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Lisinopril 5 mg 0 – 0 – 1</li> </ul>			
27/4/2016	365XX	JM/L/61	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PNP-DM</li> <li>- Kesemutan pada ekstremitas, glove and stocking sensation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- HT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glimepirid 2 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Metformin 500 mg 2 x 1</li> <li>- Amlodipin SR 30 mg 1 x 1</li> <li>- Lansoprazol 30 mg 1 x 1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – ½</li> </ul>	Amitriptilin	25	0 – 0 – ½ tab



ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

					- Neurodex 1 x 1			
27/4/2016	059XX	HW/P/68	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PNP-DM</li> <li>- OA genus</li> <li>- LBP</li> <li>- Desequilibrium</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- Hiperurisemia</li> <li>- Kesemutan pada telapak tangan dan kaki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PNP-DM</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- Hiperurisemi</li> <li>- OA genus</li> <li>- LBP</li> <li>- Desequilibrium</li> <li>- ISPA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glimepirid 2 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Metformin 500 mg 3 x 1</li> <li>- Fenofibrat 300 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Alopurinol 100 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Meloksikam 15 mg 1 x 1</li> <li>- Ranitidin 150 mg 2 x 1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – ½</li> <li>- Vit B Comp 1 x 1</li> <li>- Demacolin 3 x 1</li> <li>- Codein 10 mg 2 x 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amitriptilin</li> <li>Meloksikam</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>25</li> <li>15</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0–0–½ tab</li> <li>1x1 tab</li> </ul>
28/4/2016	333XX	NW/P/69	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PNP-DM</li> <li>- HT</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- OA genus</li> <li>- Parkinsonism</li> <li>- Vertigo vestibuler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PNP-DM</li> <li>- HT</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- OA genus</li> <li>- Parkinsonism</li> <li>- Vertigo vestibuler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glimepirid 3 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Akarbose 100 mg 3 x 1</li> <li>- Simvastatin 10 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Amlodipin 10 mg 0 – 0 – 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amitriptilin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>25</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 – 0 – ¼ tab</li> </ul>

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

					<ul style="list-style-type: none"> <li>- Betahistin 6 mg 3 x 1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – ¼</li> <li>- Vit B12 1x1</li> <li>- N asetil sistein 3 x 1</li> <li>- Cefixime 2 x 1</li> </ul>			
29/4/2016	371XX	SHY/P/61	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM neuropati</li> <li>- HT</li> <li>- ISK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM neuropati</li> <li>- HT</li> <li>- DM ND</li> <li>- ISK</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glimepirid 2 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Metformin 500 mg 3 x 1</li> <li>- Amlodipin SR 30 mg 1 x 1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg ½ – 0 – 0</li> <li>- Neurodex 1 x 1</li> </ul>	Amitriptilin	25	½ tab – 0 – 0
29/4/2016	229XX	DA/P/41	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM neuropati</li> <li>- HT</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- Ulkus diabetikum</li> <li>- Rasa tebal di telapak kaki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM neuropati</li> <li>- HT</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- Ulkus diabetikum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glimepirid 2 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Amlodipin SR 30 mg 1 x 1</li> <li>- ASA 100 mg 1 x 1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg ½ – 0 – 0</li> <li>- Neurodex 1 x 1</li> </ul>	Amitriptilin	25	½ tab – 0 – 0

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

29/4/2016	221XX	SI/P/42	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM neuropati</li> <li>- Rasa tebal pada jari dan telapak tangan D/S, memburuk saat baerkativitas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM neuropati</li> <li>- ISPA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspart 18 – 0 – 18</li> <li>- Metformin 500 mg 3 x 1</li> <li>- Akarbose 100 mg 3 x 1</li> <li>- Valsartan 80 mg 1 x ½ tab</li> <li>- Amitriptilin 25 mg ½ – 0 – 0</li> <li>- Neurodex 1 x 1</li> </ul>	Amitriptilin	25	½ tab – 0 – 0
2/5/2016	163XX	MLT/P/61	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- DM neuropati</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- HT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM neuropati</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- HT</li> <li>- OMI</li> <li>- DCRC II</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Detemir 0 – 0 – 32</li> <li>- Aspart 3 x 22 U</li> <li>- Metformin 500 mg 3 x 1</li> <li>- Pioglitazon 30 mg 1 x 1</li> <li>- Amlodipin SR 30 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Gemfibrosil 300 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Simvastatin 20 mg 0 – 0 – 1</li> </ul>	Amitriptilin	25	0 – 0 – 1 tab

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

					<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Bisoprolol 2,5 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Cardiospin 100 mg 1 x 1</li> <li>- Ramipril 5 mg 1 x 1</li> <li>- Furosemid 40 mg 1 – 0 – 0</li> </ul>			
2/5/2016	300XX	MJO/L/71	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-PNP</li> <li>- HT</li> <li>- PJK</li> <li>- Parkinsonism</li> <li>- Rasa tebal pada telapak tangan D/S, rasa kaku pada jari-jari tangan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- DM-PNP</li> <li>- HT</li> <li>- PJK</li> <li>- Parkinsonism</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glimepirid 2 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Glikuidon 30 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Lisinopril 10 mg 1x1</li> <li>- Furosemid 40 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Amlodipin SR 30 mg 1x1</li> <li>- Tamsulosin 0,2 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Levazide ½ tablet + Vit B Complex 1 tablet (kapsul) 3x1</li> </ul>	Amitriptilin	25	0 – 0 – ½ tab

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

					<ul style="list-style-type: none"> <li>- ASA 100 mg 1x1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – ½</li> <li>- Neurodex 2x1</li> </ul>			
4/5/2016	235XX	TSN/P/77	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- DM-ND</li> <li>- HT</li> <li>- DM-neuropati</li> <li>- Rasa kesemutan pada telapak kaki D/S, kaki terasa seperti bengkak, rasa kram terutama saat tidur</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- DM-ND</li> <li>- DM-neuropati</li> <li>- HT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glargin 20 – 0 – 0</li> <li>- Glimepirid 3 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Valsartan 80 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Amlodipin 10 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Simvastatin 20 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – ½</li> <li>- Neurodex 1x1</li> </ul>	Amitriptilin	25	0 – 0 – ½ tab
4/5/2016	235XX	ARN/P/52	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- DM neuropati</li> <li>- Dislipidemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- DM neuropati</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glargin 20 – 0 – 0</li> <li>- Glimepirid 4 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Metformin 500 mg 3 x 1</li> <li>- Simvastatin 20 mg</li> </ul>	Gabapentin	300	0 – 0 – 1 tab

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

					<ul style="list-style-type: none"> <li>0 – 0 – 1</li> <li>- Gabapentin 300 mg</li> <li>0 – 0 – 1</li> <li>- Neurodex</li> <li>1x1</li> </ul>			
7/5/2016	308XX	SS/P/54	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM neuropati</li> <li>- Rasa tebal, kesemutan, terkadanga nyeri pada telapak kaki kanan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- HT</li> <li>- DM neuropati</li> <li>- OA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glimepirid 3 mg</li> <li>1 – 0 – 0</li> <li>- Metformin 500 mg</li> <li>3 x 1</li> <li>- Akarbose 50 mg</li> <li>3 x 1</li> <li>- Amlodipin 10 mg</li> <li>1 – 0 – 0</li> <li>- ASA 100 mg</li> <li>1x1</li> <li>- Gabapentin 100 mg</li> <li>2x1</li> <li>- Diklofenak Na 50 mg</li> <li>2x1</li> <li>- Neurodex 1x1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gabapentin</li> <li>Diklofenak Na</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>100</li> <li>50</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2x1 tab</li> <li>2x1 tab</li> </ul>
6/5/2016	158XX	NRW/P/57	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-PNP</li> <li>- Rasa tebal dan kesemutan pada telapak tangan dan kaki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- HT</li> <li>- Dispepsia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metformin 500 mg</li> <li>3 x 1</li> <li>- Gliclazide</li> <li>1 – 0 – 0</li> <li>- Simvastatin 20 mg</li> <li>0 – 0 – 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gabapentin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>150</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2x1 caps</li> </ul>

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

					<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gabapentin 150 mg 2x1</li> <li>- Vit B Comp 2x1</li> </ul>			
9/5/2016	365XX	NSR/P/51	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- DM neuropati</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- DM neuropati</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glargin 14 – 0 – 0</li> <li>- Aspart 3 x 16 U</li> <li>- Kaptopril 25 mg 1x1</li> <li>- Alopurinol 300 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Meloksikam*7,5 mg 1x1</li> <li>- Gabapentin 300 mg 2x1 (substitusi *)</li> <li>- Neurodex 1x1</li> </ul>	Gabapentin	300	2x1caps s
9/5/2016	109XX	STJ/L/59	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- DM neuropati</li> <li>- HT</li> <li>- Rasa kram pada kaki, terutama saat tidur</li> <li>- Nyeri pada telapak tangan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- DM neuropati</li> <li>- HT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metformin 500 mg 2 x 1</li> <li>- Meloksikam7,5 mg 1x1 prn</li> <li>- Neurodex 1x1</li> </ul>	Meloksikam	7,5	1x1 tab prn

9/5/2016	246XX	TH/P/58	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- PNP DM</li> <li>- HT</li> <li>- OA genus D/S (VAS = 5)</li> <li>- LBP non spesifik</li> <li>- Rasa tebal dan kesemutan pada telapak kaki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- HT</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- Hiperurisemia</li> <li>- OA genus D/S</li> <li>- LBP non spesifik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glimepirid 4 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Metformin 500 mg 3 x 1</li> <li>- Akarbose 50 mg 3 x 1</li> <li>- Alopurinol 100 mg 1x1</li> <li>- Amlodipin 5 mg 1x1</li> <li>- Gemfibrosil 500 mg 2x1</li> <li>- Telmisartan 80 mg 1x1</li> <li>- Pioglantaran 30 mg 1x1</li> <li>- Bisoprolol 2,5 mg</li> </ul>	Diklofenak Na	50	2x1 tab prn



ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

					<ul style="list-style-type: none"> <li>1 – 0 – 0</li> <li>- Amlodipin SR 30 mg 1x1</li> <li>- Diklofenak Na 50 mg 2x1 prn</li> <li>- Ranitidin 2x1 prn</li> </ul>			
10/5/2016	246XX	LKY/L/60	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- DM-ND</li> <li>- PNP-DM</li> <li>- Hiperurisemia</li> <li>- CTS Bilateral</li> <li>- Rasa tebal dan kaku pada telapak kaki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- DM-ND</li> <li>- PNP-DM</li> <li>- Hiperurisemia</li> <li>- CTS Bilateral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Detemir 0 – 0 – 34</li> <li>- Aspart 3 x 26 U</li> <li>- Alopurinol 100 mg 1x1</li> <li>- Cardesartan 1 – 0 – 0</li> <li>- Diklofenak Na 50 mg 2x1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – ½</li> <li>- Neurodex 1x1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diklofenak - Na</li> <li>Amitriptilin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>50</li> <li>25</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2x1 tab</li> <li>0 – 0 – ½</li> </ul>

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

11/5/2016	104XX	LSF/P/47	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- DM neuropati</li> <li>- TTH</li> <li>- ISPA</li> <li>- Rasa tebal pada telapak kaki kiri, nyeri saat berjalan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- HT</li> <li>- DM-ND</li> <li>- DM-neuropati</li> <li>- Ulkus pedis</li> <li>- OA</li> <li>- Vertigo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glargin 0 – 0 – 22</li> <li>- Apidra 10 mg 3x1</li> <li>- Alopurinol 100 mg 1x1</li> <li>- Simvastatin 20 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Meloksikam 15 mg 1x1</li> <li>- Neurodex 1x1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amitriptilin 25</li> <li>Meloksikam 15</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 – 0 – 1</li> <li>1x1 tab</li> </ul>
13/5/2016	247XX	SMY/P/64	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- DM neuropati</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- HT</li> <li>- S. OA</li> <li>- Rasa kesetrum pada pinggang, telapak tangan dan kaki, kadang-kadang kesemutan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- DM neuropati</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- HT</li> <li>- S. OA</li> <li>- TB paru</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspart 24 – 0 – 22</li> <li>- Metformin 500 mg 3x1</li> <li>- Simvastatin 20 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Valsartan 100 mg 1x1</li> <li>- Amlodipin SR 30 mg 1x1</li> <li>- ASA 100 mg 1x1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meloksikam 7,5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2x1 tab prn</li> </ul>

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

					- Meloksikam 7,5 mg 2x1 prn			
13/5/2016	109XX	TBI/P/71	- DM - DM neuropati - Dislipidemia - Jari tangan dan kaki kesemutan	- DM - Dislipidemia - DM neuropati - OA - LBP - Frozen shoulder - ISPA	- Metformin 500 mg 3 x 1 - Meloksikam 7,5 mg 2 x 1 - Neurodex 1 x 1	Meloksikam	7,5	2x1 tab
16/5/2016	227XX	YM/P/68	- DM - HT - DM neuropati - Rasa kesemutan pada telapak tangan, rasa tebal pada telapak kaki	- DM - HT - DM neuropati - Ulkus pedis - LBP	- Glargin 0 – 0 – 24 - Apidra 10 mg 3x1 - Valsartan 160 mg 1x1 - Bisoprolol 2,5 mg 1x1 - Meloksikam 15 mg 1x1 - Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – 1 - Alprazolam 0,25 mg prn	Meloksikam  Amitriptilin	15  25	1x1 tab  0 – 0 – 1 tab
16/5/2016	226XX	ISH/L/65	- PNP-DM - LBP - HT	- DM - HT - Dislipidemia	- Akarbose 100 mg 3x1 - Sukralfat	karbamazepin	200	3x1 tab

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rasa kesemutan pada telapak tangan, rasa kram pada kaki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HHF (Hipertensi Heart Failure)</li> <li>- PNP-DM</li> <li>- Dispepsia</li> <li>- LBP</li> <li>- BPH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3x1</li> <li>- Bamgetol (karbamazepin 200 mg)</li> <li>3x1</li> <li>- Vit B12 1x1</li> </ul>			
16/5/2016	298XX	ADS/L/79	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-ND st III</li> <li>- DM neuropati</li> <li>- HT</li> <li>- Pneumonia</li> <li>- Nyeri pada telapak tangan dan kaki, nyeri pada sendi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- HT</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- DM-ND</li> <li>- DM neuropati</li> <li>- Pneumonia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glikuidon 30 mg ½ - 0 - 0</li> <li>- Akarbose 100 mg 3 x ½</li> <li>- Furosemid 40 mg ½ - 0 - 0</li> <li>- Glukosamin 3x1</li> <li>- Ambroxol 3x1</li> <li>- Meloksikam 7,5 mg 1x1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg 0 - 0 - 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meloksikam</li> <li>Amitriptilin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>7,5</li> <li>25</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1x1 tab</li> <li>0 - 0 - 1 tab</li> </ul>
25/5/2016	246XX	KSM/L/55	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PCI</li> <li>- HT</li> <li>- PNP-DM</li> <li>- OA</li> <li>- Rasa "burning" pada telapak kaki, kadang</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- HT</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- PCI</li> <li>- CPSP (central post stroke pain)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glargin 16 - 0 - 0</li> <li>- Aspart 3x14 U</li> <li>- Metformin 500 mg 3x1</li> <li>- Amlodipin SR 30</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meloksikam</li> <li>Amitriptilin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>15</li> <li>25</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1x1 tab</li> <li>0 - 0 - ½ tab</li> </ul>

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

			<p>terasa tebal</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nyeri lutut sebelah kanan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- OA</li> </ul>	<p>mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1x1</li> <li>- Fenofibrat 30 mg</li> <li>0 – 0 – 1</li> <li>- Klopidogrel 75 mg</li> <li>1x1</li> <li>- Meloksikam 15 mg</li> <li>1x1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg</li> <li>0 – 0 – ½</li> <li>- Vit BC 1x1</li> </ul>			
27/5/2016	198XX	LL/P/65	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PNP-DM</li> <li>- OA genus</li> <li>- Parkinsonism sekunder</li> <li>- Rasa kesemutan pada telapak tangan dan kaki, terkadang terasa tebal seperti memakai sepatu karet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- HT</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- PNP-DM</li> <li>- OA genus</li> <li>- LBP</li> <li>- Parkinsonism</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glargin</li> <li>14 – 0 – 0</li> <li>- Glimepirid 2 mg</li> <li>1 – 0 – 0</li> <li>- Akarbose 50 mg</li> <li>3x1</li> <li>- Valsartan 160 mg</li> <li>1x1</li> <li>- (carbidopa, levodopa, dan entacapone)</li> <li>2x1</li> <li>- ASA 100 mg</li> <li>1x1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg</li> <li>2x1</li> </ul>	Amitriptilin	25	2x1 tab

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

					- OBH syr 3x1			
27/5/2016	199XX	CHO/P/57	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- HT</li> <li>- DM neuropati</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- HT</li> <li>- Hiperurisemia</li> <li>- DM neuropati</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glargin 0 – 0 – 28</li> <li>- Aspart 3x8 U</li> <li>- ASA 80 mg 1x1</li> <li>- Metformin 500 mg 3x1</li> <li>- Alopurinol 100 mg 1x1</li> <li>- Gabapentin 300 mg 2x1</li> <li>- Ambroxol 3x1</li> </ul>	Gabapentin	300	2x1caps
30/5/2016	184XX	SSO/L/59	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PCI</li> <li>- DM-PNP</li> <li>- HT</li> <li>- Rasa tebal pada telapak tangan dan kaki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- DM-ND</li> <li>- HT</li> <li>- PCI</li> <li>- Hipertiroid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glimepirid 3 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Amlodipin 10 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Cetirizin 1x1</li> <li>- Asam Mefenamat 500 mg 2x1</li> <li>- Amlodipin SR 30 mg 1x1</li> <li>- Gabapentin 300 mg 2x1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asam Mefenamat</li> <li>Gabapentin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>500</li> <li>300</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2x1 tab</li> <li>2x1caps</li> </ul>

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

					<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neurodex 1x1</li> <li>- Piracetam 800 mg 2x1</li> </ul>			
31/5/2016	086XX	YUL/P/51	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PCI</li> <li>- HT</li> <li>- DM</li> <li>- PNP-DM</li> <li>- Kesemutan pada kaki dan tangan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- HT</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- PJK</li> <li>- HHD</li> <li>- CAD</li> <li>- PNP-DM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspart 38 – 0 – 36</li> <li>- Glimepirid 4 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Metformin 500 mg 3x1</li> <li>- Simvastatin 20 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Adalt oros 30 mg 1x1</li> <li>- Valsartan 80 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Bisoprolol 2 mg 1x1</li> <li>- ASA 100 mg 1x1</li> <li>- Telmisartan 80 mg 1x1</li> <li>- Gabapentin 150 mg 2x1</li> <li>- Vit B12 2x1</li> <li>- Vit B1 2x1</li> </ul>	Gabapentin	150	2x1 tab

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

2/6/2016	115XX	AL/P/64	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM-PNP</li> <li>- Nyeri pada pundak dan betis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- DM-PNP</li> <li>- Gastropati</li> <li>- Fatty liver</li> <li>- OA</li> <li>- Hemmorhoid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glimepirid 3 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Simvastatin 20 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Glukosamin 500 mg 1x1</li> <li>- ASA 80 mg 1x1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Tizanidin 2 mg 2x1</li> </ul>	Amitriptilin	25	0 – 0 – 1 tab
3/6/2016	359XX	OEF/ P/58	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM neuropati</li> <li>- Nyeri pada kaki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- DM neuropati</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metformin 500 mg 3 x 1</li> <li>- Glimepirid 3 mg ½ - 0 – 0</li> <li>- ASA 100 mg 1x1</li> <li>- Meloksikam 7,5 mg 2 x 1</li> <li>- Neurodex 2 x 1</li> </ul>	Meloksikam	7,5	2x1 tab
7/6/2016	321XX	SYS/L/75	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PCI 2<sup>nd</sup> attack</li> <li>- DM</li> <li>- HT</li> <li>- PNP-DM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- PCI</li> <li>- HT</li> <li>- PNP-DM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ASA 100 mg 1 x 1</li> <li>- Lisinopril 5 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Amlodipin SR 30</li> </ul>	Gabapentin	100	2x1 tab



ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

			- Rasa tebal pada telapak kaki		mg 1 x 1 - Gabapentin 100 mg 2 x 1 - Vit B1 B6 B12 2 x 1			
9/6/2016	397XX	HTJ/P/63	- DM tipe 2 - DM neuropati - HT - Kesemutan pada jari-jari kaki dan tangan	- DM - HT - DM neuropati - Dispepsia - OA	- Glargin 0 – 0 - 16 - Metformin 500 mg 3 x 1 - Amlodipin SR 30 mg 1 x 1 - Glucobay 50 mg 1 – 1 – 0 - Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – 1	Amitriptilin	25	0 – 0 – 1 tab
10/6/2016	127XX	HSY/L/78	- PCI - DM - HT - PNP-DM - Nyeri pada pundak dan dada - Rasa tebal dan kesemutan pada telapak	- DM - HT - Dislipidemia - PCI - PNP-DM	- Detemir 0 – 0 – 12 - Amlodipin 5 mg 1 x 1 - ASA 100 mg 1 x 1 - Diklofenak-Na 25 mg 2 x 1 - Amitriptilin 25 mg	Amitriptilin  Diklofenak-Na	25  25	0 – 0 – ½ tab 2x1 tab

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

			kaki D/S		0 – 0 – ½ - Vit B12 1x1			
12/6/2016	086XX	TJY/P/71	- DM neuropati - Rasa tebal pada telapak kaki	- DM - HT - Dislipidemia - Stroke trombotik sekunder - HNP - HHD - Urtikaria	- Aspart 14 – 0 – 12 - Metformin 500 mg 3 x 1 - Simvastatin 20 mg 0 – 0 – 1 - ASA 100 mg 1 x 1 - Amlodipin SR 30 mg 1 x 1 - Valsartan 80 mg 0 – 1 – 0 - Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – 1 - Neurodex 1 x 1	Amitriptilin	25	0 – 0 – 1 tab
14/6/2016	165XX	LIK/P/78	- DM - HT - Dislipidemia - DM neuropati - Rasa nyeri dan linu pada kaki dan paha belakang, terutama saat	- DM - HT - Dislipidemia - OA - LBP - HNP	- Gliclazide 80 mg 1 – 0 – 0 - Akarbose 100 mg 3 x 1 - Valsartan 80 mg 0 – 0 – 1 - Simvastatin 10 mg 0 – 0 – 1 - Neurodex 1x1	Amitriptilin  Meloksikam	25  7,5	0 – 0 – 1 tab 1 x 1 tab

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

			istirahat		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amitriptilin 25 mg</li> <li>0 – 0 – 1</li> <li>- Meloksikam 7,5 mg</li> <li>1 x 1</li> </ul>			
14/6/2016	123XX	AHM/P/5 9	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vertigo</li> <li>- Headache</li> <li>- PNP-DM</li> <li>- Kesemutan pada telapak tangan dan kaki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- HT</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- Hiperurisemia</li> <li>- PNP-DM</li> <li>- HHD</li> <li>- Verigo perifer</li> <li>- BPPV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glimepirid 3 mg</li> <li>1 – 0 – 0</li> <li>- Metformin 500 mg</li> <li>3 x 1</li> <li>- Amlodipin 5 mg</li> <li>1 – 0 – 0</li> <li>- ASA 100 mg</li> <li>1 x 1</li> <li>- Parasetamol 500 mg</li> <li>3 x 1</li> <li>- Betahistin 6 mg</li> <li>1 x 1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg</li> <li>0 – 0 – 1</li> </ul>	Amitriptilin	25	0 – 0 – 1 tab

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

17/6/2016	427XX	ED/P/56	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM tipe 2</li> <li>- DM neuropati</li> <li>- Nyeri dan kesemutan pada telapak kaki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- DM neuropati</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gliclazide 80 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Metformin 500 mg 3 x 1</li> <li>- Glucobay 50 mg 1 – 1 – 1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Meloksikam 7,5 mg 1 x 1</li> <li>- Neurodex 1 x 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amitriptilin</li> <li>Meloksikam</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>25</li> <li>7,5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 – 0 – 1 tab</li> <li>1x1 tab</li> </ul>
27/6/2016	288XX	TR/P/62	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- HT</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- Hiperurisemia</li> <li>- Neuropati DM</li> <li>- Nyeri dan kesemutan pada kaki kanan dan kiri terutama saat istirahat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- HT</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- Hiperurisemia</li> <li>- Neuropati DM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glargin 0 – 0 - 8</li> <li>- Metformin 500 mg 3 x 1</li> <li>- Glimepirid 4 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Amlodipin SR 30 mg 1 x 1</li> <li>- Simvastatin 20 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Alopurinol 300 mg 1 x 1</li> <li>- Telmisartan 80 mg 0 – 0 – 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amitriptilin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>25</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0 – 0 – 1 tab</li> </ul>

ADLN-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

					<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Neurodex 1 x 1</li> </ul>			
27/6/2016	177XX	BK/L/68	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM neuropati</li> <li>- Rasa terbakar, terkadang kesemutan pada kaki terutama saat istirahat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- HT</li> <li>- DM-ND</li> <li>- DM neuropati</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Detemir 0 – 0 – 14</li> <li>- Gliquidon 30 mg 1 x 1</li> <li>- Amlodipin SR 30 mg 1 x 1</li> <li>- Cardesartan 16 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Simvastatin 20 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Gabapentin 300 mg 0 – 0 – 1</li> </ul>	Gabapentin	300	0– 0 – 1 caps
29/6/2016	330XX	BS/P/44	<ul style="list-style-type: none"> <li>- S TTH</li> <li>- DM-PNP</li> <li>- Rasa kesemutan/sensasi “<i>electric shock</i>” pada telapak kaki kanan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DM</li> <li>- HT</li> <li>- Dispepsia</li> <li>- Gastritis</li> <li>- OA</li> <li>- Obesitas</li> <li>- ISPA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glimepirid 2 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Metformin 500 mg 3 x 1</li> <li>- Alopurinol 300 mg 1 x 1</li> <li>- Amlodipin 10 mg 1 – 0 – 0</li> <li>- Valsartan 160 mg 0 – 0 – 1</li> <li>- Vit BC 1 x 1</li> </ul>	Amitriptilin  Ibuprofen	25  400	0 – 0 – 1 tab  2x1 tab

					<ul style="list-style-type: none"> <li>- OBH syr 3 x CI</li> <li>- Lansoprazol 30 mg 1 x 1</li> <li>- Diazepam 2 mg 2x1</li> <li>- Ibuprofen 400 mg 2 x 1</li> <li>- Amitriptilin 25 mg 0 – 0 – ½</li> </ul>			
--	--	--	--	--	--	--	--	--

Surabaya, 1 Agustus 2016  
 Diketahui Oleh,  
 Kepala Rekam Medis  
 Rumah Sakit Universitas Airlangga

Rosita Prananingtias, A.Md. P.K.  
 NIK. 139121718