

KARYA TULIS ILMIAH

**ANALISIS KUALITAS HIDUP PENGGUNAAN GABAPENTIN
DIBANDINGKAN DENGAN PREGABALIN TERHADAP NYERI
NEUROPATIK DI POLI SARAF RSUD PROVINSI NTB TAHUN 2019**

“Diajukan Kepada Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram
Sebagai Syarat Mencapai Gelar Ahli Madya Farmasi“



**PRODI DIII FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MATARAM
2019**

LEMBAR PERSETUJUAN

Karya Tulis Ilmiah ini berjudul:

ANALISIS KUALITAS HIDUP PENGGUNAAN GABAPENTIN
DIBANDINGKAN DENGAN PREGABALIN TERHADAP NYERI
NEUROPATIK DI POLI SYARAF RSUD PROVINSI NTB TAHUN 2019

Hari/Tanggal: Rabu / 04 September 2019

Disetujui oleh :

Pemimbing I



(Nurul Oiyam, M.Farm., Klin., Apt)

NIDN.0827108402

Pemimbing II



(Baiq Leny Nonitasari M. Farm., Apt)

NIDN. 0807119001

Ketua Tim Penguji



(Cyntia Rahmawati M.K.M., Apt)

NIDN. 0822128801

Mengetahui,



Ketua Program Studi DIII Farmasi
Universitas Muhammadiyah Mataram



(Baiq Leny Nonitasari M. Farm., Apt)

NIDN. 0807119001

LEMBAR PENGESAHAN

ANALISIS KUALITAS HIDUP PENGGUNAAN GABAPENTIN
DIBANDINGKAN DENGAN PREGABALIN TERHADAP NYERI
NEUROPATIK DI POLISYARAF RSUD PROVINSI NTB TAHUN 2019

Oleh :

HAERUL MUHAJJI
516020008

Telah Dipertahankan di Depan Tim Penguji Pada :

Hari/Tanggal : Rabu / 04 September 2019

1. NurulQivam, M.Farm.Klin., Apt (.....)
Pembimbing utama sekaligus penguji NIDN.0827108402
2. BaiqLeny Nopitasari M. Farm., Apt (.....)
Pembimbing ke-2 sekaligus penguji NIDN. 0807119001
3. CyntiaRahmawati M.K.M., Apt (.....)
Dosen Penguji NIDN. 0822128801

Mengetahui,
Dekan

Universitas Muhammadiyah Mataram
Fakultas Ilmu Kesehatan

(NurulQivam, M.Farm. Klin., Apt)
NIDN : 0827108402

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Haerul Muhajji

NIM : 516020008

Program Studi : DIII-Farmasi

Fakultas : Ilmu Kesehatan

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Karya Tulis Ilmiah yang saya tulis benar-benar merupakan hasil karya sendiri dan belum diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan tercantum dalam Daftar Pustaka dibagian akhir Karya Tulis Ilmiah ini.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dibuktikan Karya Tulis Ilmiah ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Mataram, 04 September 2019

Yang membuat pernyataan



Haerul Muhajji

516020008

MOTTO

*Apapun yang engkau Kerjakan, kerjakanlah dengan santuy·!!!
Karena Tuhan Mencintai Hambanya yang Santuy*



*Karya Tulis Ilmiah ini saya persembahkan kepada :
Orang tua dan keluarga besarku yang selalu memberikan do'a dan
semangat kepadaku untuk terus melangkah maju
Serta orang-orang yang selalu mendukungku baik itu pacar dan sahabat
Terimakasih juga kepada geng predator yg selalu ada, baik suka maupun
duka*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmaanirrahiim....

Puja dan puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala limpahan rahmat taufik dan hidayahNya sehingga penyusunan Karya Tulis Ilmiah yang berjudul “**ANALISIS KUALITAS HIDUP PENGGUNAAN GABAPENTIN DIBANDINGKAN DENGAN PREGABALIN TERHADAP NYERI NEUROPATIK DI POLI SYARAF RSUD PROVINSI NTB**” semoga diselesaikan dengan baik dan lancar.

Karya Tulis Ilmiah ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Ahli Madya Farmasi pada Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram. Penyusunan karya tulis ilmiah ini dapat terlaksana dengan baik dan lancar tidak lepas dari bantuan berbagai pihak, pada kesempatan ini penyusun mengucapkan terima kasih kepada :

1. Nurul Qiyam, M.Farm.Klin.,Apt, selaku Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Mataram dan Selaku Pembimbing I yang telah banyak meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dengan kesabaran dan keikhlasan kepada penulis.
2. Baiq Leny Nopitasari, M.Farm.,Apt,selaku Ketua Prodi D3 Farmasi Universitas Muhammadiyah Mataram dan Pembimbing II yang telah banyak meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dengan kesabaran dan keikhlasan kepada penulis.
3. Cyntiya Rahmawati, M.K. M.,Apt. selaku penguji yang telah banyak meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan masukan kepada penulis

4. Orang tua penulis yang selalu memberikan dukungan dan motivasi dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.
5. Seluruh teman-teman Farmasi terima kasih atas kerjasama dan kebersamaannya. Serta seluruh pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.

Penyusun menyadari bahwa sebagai manusia tidak akan pernah menjadi sempurna, begitu juga dengan penyusunan karya tulis ilmiah ini jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu segala saran sangat penyusun harapkan, semoga karya tulis ilmiah ini bisa bermanfaat bagi kita semua. Semoga kita semua selalu dalam lindungan dan rahmat-Nya.



Mataram, September 2019

Penulis,

HAERUL MUHAJJI

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PERSETUJUAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	iv
MOTTO dan PERSEMBAHAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
ABSTRAK	xv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1. Bagi Institusi Pendidikan	4
2. Bagi Masyarakat/Pasien	4
3. Bagi Peneliti	4
4. Bagi Rumah Sakit.....	4
1.5 Keaslian Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Nyeri Neuropatik	8
2.1.1 Definisi	8
2.1.2 Epidemiologi	9
2.1.3 Etiologi	10
2.1.4 Patofisiologi.....	11
2.1.5 Tanda dan Gejala	11
2.1.6 Klasifikasi	12
2.2 Trieminal Neuralgia	14
2.2.1 Definisi	14
2.2.2 Epidemiologi	14
2.2.3 Patofisiologi	15
2.2.4 Tanda dan Gejala	17
2.3 Neuropati Deabetika	19
2.3.1 Definisi	19
2.3.2 Epidemiologi	19
2.3.3 Patogenesis	20
2.4 Post Stroke	22
2.4.1 Definisi.....	22
2.4.2 Epidemiologi.....	23

2.4.3 Etiologi.....	25
2.4.4 Patofisiologi	26
2.4.5 Gejala Kelinis.....	32
2.5 Posherpetic Neuralgia	33
2.5.1 Definisi.....	33
2.5.2 Etiopatogenesis	34
2.5.3 Gejala Kelinis.....	36
2.6 Terapi Neuropatik	36
2.6.1 Tinjauan Gabapentin.....	37
2.6.2 Tinjauan Pregabalin	39
2.7 Penilaian Kualitas Hidup	41
2.8 Profil Rumah Sakit.....	45
2.8.1 Sejarah Rumah Sakit	45
2.8.2 Visi dan Misi.....	46
2.9 Kerangka Konsep	48
2.10 Hipotesis.....	48
BAB III METODE PENELITIAN	50
3.1 Desain Penelitian	50
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	50
3.2.1 Tempat Penelitian	50
3.2.2 Waktu Penelitian	50
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	50
3.3.1 Populasi Penelitian	50
3.3.2 Sampel Penelitian	51
3.3.3 Kriteria Inklusi	51
3.3.4 Kriteria Eksklusi	51
3.3.5 Teknik Pengambilan Sampling	51
3.4 Variabel Penelitian	52
3.4.1 Variabel Bebas	52
3.4.2 Variabel Terikat	52
3.5 Definisi Oprasional	52
3.6 Instrumen Penelitian	53
3.7 Tahap Penelitian	53
3.7.1 Tahap Persiapan	53
3.7.2 Tahap Pelaksanaan	53
3.8 Alur Penelitian	55
BAB IV HASIL & PEMBAHASAN	56
4.1 Karakteristik Pasien Nyeri Neuropatik	56
4.1.1 Jenis Kelamin	56
4.1.2 Usia	57
4.1.3 Pendidikan	57
4.2 Kualitas Hidup	59
4.2.1 EQ-5D-3L	59

4.2.2 EQ VAS	64
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	65
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	66
5.1 Kesimpulan	66
5.2 Saran	66
DAFTAR PUSTAKA	67
DAFTAR LAMPIRAN	71



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur Kimia Gabapentin	38
Gambar 2.2 Struktur Kimia Pregabalin.....	39
Gambar 2.3 Kerangka Konsep	48
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	55



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Nyeri Neuropatik	13
Tabel 3.1 Defini Operasional	52
Tabel 4.1 Jumlah Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin	56
Tabel 4.2 Berdasarkan Usia	57
Tabel 4.2 Berdasarkan Pendidikan	58
Tabel 4.4 Data EQ-5D-3L Penggunaan Gabapentin dan Pregabalin	59
Tabel 4.5 analisis data kuisisioner EQ-5D-3L	62
Tabel 4.6 analisis data kuisisioner EQ-VAS	63



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Izin Penelitian.....	72
Lampiran 2 Lembar Persetujuan sebagai Responden (<i>informed Consent</i>).....	73
Lampiran 3 Kuisoner EQ-5D-3L	74
Lampiran 4 Kuisoner EQ VAS	76
Lampiran 5. Karakteristik Pasien.....	77
Lampiran 6 Perhitungan Kuisoner EQ-5D-3L Gabapentin	78
Lampiran 7. Perhitungan Kuisoner EQ-5D-3L Pregabalin.....	79
Lampiran 8. Pengukuran EQ-VAS	80
Lampiran 9. Hasil analisis kualitas hidup penggunaan Gabapentin dibandingkan dengan Pregabalin Kuisoner EQ-5D-3L	81
Lampiran 10. Hasil analisis kualitas hidup penggunaan Gabapentin dibandingkan dengan Pregabalin Kuisoner EQ VAS	82



DAFTAR SINGKATAN

NTB : Nusa Tenggara Barat

EFNS : *European Federation of Neurological Societies*

WHO : *World Health Organization*

FDA : *Food and Drug Administration*

PGB : Pregabalin

GABA : *gamma aminobutyric acid*

EQ-5D-3L : European Quality of Life-5 Dimension 3 levels

EQ VAS : European Quality of Life Visual Analog Scale



**ANALISIS KUALITAS HIDUP PENGGUNAAN GABAPENTIN
DIBANDINGKAN DENGAN PREGABALIN TERHADAP NYERI
NEUROPATIK DI POLI SARAF RSUD PROVINSI NTB TAHUN 2019**

Haerul Muhajji,2019

**Pembimbing: (I) Nurul Qiyaam M, Farm., Klin., Apt (II) Baiq Leny Nopitasari
M, Farm., Apt**

Email: haerulmuhajji9@gmail.com

ABSTRAK

Nyeri neuropati merupakan nyeri yang berasal dari atau tidak berfungsinya sistem saraf pusat ataupun saraf tepi dimana nyeri ini dapat disebabkan oleh penyakit tulang belakang degeneratif, diabetes, herpes zoster, AIDS, pembedahan, dan stroke. Karena berlangsung kronik nyeri sering membuat pasien frustrasi menyebabkan kualitas hidup pasien menurun sehingga di butuhkan suatu obat yang dapat memperbaiki kualitas hidup pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kualitas hidup penggunaan gabapentin dibandingkan dengan pregabalin terhadap pasien neuropatik di Poli Syaraf RSUD Provinsi NTB Tahun 2019. Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian *cross sectional*. Pengumpulan data dilakukan dengan pengisian kuisisioner EQ-5D-3L dan EQ-VAS untuk melihat tingkat kualitas hidup pasien yang menggunakan gabapentin dan dibandingkan dengan pregabalin. Selama kurun waktu tertentu penelitian didapatkan 20 pasien yang bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini. Tidak terdapat perbedaan tingkat kualitas hidup yang signifikan dengan nilai $p=0,683(p>0,05)$ antara kelompok gabapentin dan kelompok pregabalin yang menggunakan kuisisioner EQ-5D-3L. Dan Tidak terdapat perbedaan tingkat kualitas hidup yang signifikan dengan nilai $p=1,000(p>0,05)$ antara kelompok gabapentin dan kelompok pregabalin yang menggunakan kuisisioner EQ-VAS.

Kata kunci : Nyeri neuropatik, Kualitas Hidup, Gabapentin, Pregabalin, EQ-5D-3L

**ANALYSIS OF QUALITY OF LIFE USING GABAPENTIN COMPARED TO
PREGABALIN ON NEUROPATHIC PAIN IN NEUROLOGICAL POLYCLINIC IN NTB
PROVINCIAL HOSPITAL, 2019**

Haerul Muhajji, 2019

**Advisor: (I) Nurul Qiyaam M, Farm., Klin., Apt (II) Baiq Leny Nopitasari M,
Farm., Apt**

Email: haerulmuhajji9@gmail.com

ABSTRACT

Neuropathic pain is pain that originates from or malfunctioning of the central nervous system or peripheral nerves where this pain can be caused by spinal disease degenerative, diabetic, herpes zoster, AIDS, surgery, and stroke. Because chronic pain takes place often makes patients frustrated causing the patient's quality of life to decline so we need a drug that can improve the quality of life of patients. This study aims to determine the quality of life of Gabapentin use compared to Pregabalin for Neuropathic patients in neurological poly at the NTB Provincial Hospital, 2019. This study uses a research design *cross sectional*. Data collection is done by filling out the questionnaire EQ-5D-3L and EQ-VAS to see the level of quality of life of patients using Gabapentin and compared to Pregabalin. During a certain period of time the study found 20 patients who were willing to participate in this study. There was no significant difference in the level of quality of life with a value of $p=0,683$ ($p>0,05$) between the Gabapentin group and the Pregabalin group using the EQ-5D-3L questionnaire. And There was no significant difference in the level of quality of life with a value of $p=1,000$ ($p>0,05$) between the Gabapentin group and the Pregabalin group using the EQ-VAS questionnaire.

Keywords : Neuropathic pain, Quality of Life, Gabapentin, Pregabalin, EQ-5D-3L

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari kehidupan manusia, selain menimbulkan penderitaan, nyeri sebenarnya merupakan respon pertahanan. Menurut *International Assosiation for the Study of Pain / IASP* yang dikutip oleh Kuntono, 2011 adalah suatu pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan yang terkait dengan kerusakan jaringan (Kuntono,2011). Nyeri neuropati merupakan nyeri yang berasal dari atau tidak berfungsinya sistem saraf pusat ataupun saraf tepi dimana nyeri ini dapat disebabkan oleh penyakit tulang belakang degeneratif, diabetes, herpes zoster, AIDS, pembedahan, dan stroke (Harden, 2005; Raja, 2005).

Neuropati sendiri dapat dikelompokkan berdasarkan lokasi saraf yang terpengaruh dan penyakit-penyakit yang menyebabkannya. Berikut ini adalah jenis-jenis neuropati yang umum:1).Neuropati perifer, kondisi ini terjadi ketika gangguan atau kelainan saraf memengaruhi saraf di luar otak dan saraf tulang belakang. Dengan kata lain, neuropati perifer memengaruhi saraf-saraf pada anggota gerak, seperti lengan, tungkai, tangan, kaki, dan jari. 2). Neuropati otonom, kondisi yang muncul akibat kerusakan pada sistem saraf involunter. Sistem saraf ini mengendalikan detak jantung, sirkulasi darah, sistem pencernaan, respons seksual, keringat, dan fungsi kandung kemih. 3). Neuropati kranial, kondisi dimana terjadi kerusakan pada salah satu dari 12 saraf

kranial(saraf di bagian kepala). 4). Neuropati fokal atau mononeuropati, kondisi yang hanya memengaruhi satu saraf, satu kelompok saraf, atau saraf pada salah satu bagian tubuh seperti paha, kaki, lengan, otot mata, atau dada. Kondisi ini umumnya dipicu oleh penyakit diabetes, dengan gejala yang muncul secara mendadak. Gejala biasanya dapat mereda dengan sendirinya dalam jangka waktu 6 hingga 8 minggu.

Klasifikasi nyeri neuropatik meliputi trigeminal neuralgia, DM neuropati, post stroke, post herpes. Trigeminal neuralgia atau nyeri saraf adalah nyeri yang terjadi di daerah nervus (saraf) trigeminus, nyeri paroksimal pada sebagian wajah dan disebabkan oleh aktifitas seperti makan, adanya sentuhan ringan seperti mencuci muka, gosok gigi, dan berbicara, dimulai serta berhenti secara tiba-tiba dan berhubungan dengan kecemasan (Bryce, 2004).

Menurut *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) menyarankan terapi meliputi venlafaxin, duloxetine, amitriptilin, gabapentin, valproat, opioid (morphine sulfate, tramadole, oxycodone CR) serta topical (Argoff C, 2006). Nyeri neuropati biasanya mempunyai respon kurang baik terhadap standar penggunaan analgesik oleh *World Health Organization* (WHO), seperti obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dan opioid (Karlsten dan Gordh, 1997; NICE, 2010).

Obat antidepresan dan antiepilepsi merupakan obat lini pertama untuk mengatasi nyeri neuropatik(Cahyaningsih, 2013). Gabapentin sebagai obat antiepilepsi terbukti mempunyai efek analgesik. Gabapentin telah disetujui oleh

Food and Drug Administration (FDA) sebagai terapi tambahan untuk epilepsi parsial dan manajemen *postherpetic neuralgia* (VHA,2004)

Gabapentin dan pregabalin mempunyai efek antihiperalgnesia, antialodinia, dan antinosiseptif untuk mengurangi nyeri pascaopratif (Rully Agustine, dkk, 2014). Dosis pregabalin 2-4 kali lebih kecil apabila dibandingkan dengan gabapentin dan efektif dipakai untuk nyeri neuropatik, yaitu pada dosis 150 mg (Rully Agustine, dkk, 2014).

Pregabalin(PGB) adalah substansi yang secara struktural analog *gamma aminobutyric acid* (GABA) yang bersifat lipofilik namun secara fungsional tidak berhubungan dengan *neurotransmitter* GABA. Berdasarkan bukti klinis PGB bermanfaat untuk mengobati epilepsi, gangguan psikiatri, fibromyalgia dan nyeri neuropati (Thomas Eko P, dkk , 2016).

World Health Organization mendefinisikan kualitas hidup sebagai persepsi individual tentang keberadaannya di kehidupan dalam konteks budayadan sistem nilai dimana dia hidup dan dalam hubungannya dengan tujuan, harapan, norma-norma dan perhatiannya.Jadi kualitas hidup bersifat multidimensional meliputi berbagai sisi kehidupan seseorang mulai dari segi kesehatan fisik, kondisi psikologis, kepercayaan pribadi dan hubungan sosial untuk berinteraksi dengan lingkungannya.Kualitas hidup juga diartikan sebagai fungsi fisik dan sosial serta kesejahteraan fisik dan mental.Hal ini termasuk unsur kognitif dan komponen emosional (Rubin dan Peyrot, 1999).

Berdasarkan hasil penelitian pendahuluan yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB dari data rekam mediknya terdapat 26 pasien Neuropatik pada tahun 2018. Dari uraian diatas saya ingin melihat kualitas hidup penggunaan Gabapentin yang dibandingkan dengan Pregabalin terhadap nyeri neuropatik dipoli saraf RSUD Provinsi NTB. Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB merupakan Rumah Sakit rujukan yang memadai pasien nyeri neuropatik. Penelitian ini akan dilaksanakan dipoli saraf RSUD Provinsi NTB.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana kualitas hidup pasien yg menggunakan gabapentin dibandingkan dengan pregabalin terhadap nyeri neuropatik di PoliSyaraf RSUD Provinsi NTB?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui kualitas hidup penggunaan gabapentin dibandingkan dengan pregabalin terhadap pasien neuropatikdi PoliSyaraf RSUD Provinsi NTB.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi institusi pendidikan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai referensi dan ilmu pengetahuan bagi mahasiswa kesehatan dan peneliti selanjutnya.

2. Bagi masyarakat/Pasien

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberi gambaran terapi obat untuk pasien nyeri neuropatik.



3. Bagi peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat membantu meningkatkan pengetahuan peneliti tentang analisis perbandingan obat.

4. Bagi Rumah Sakit

Penelitian ini di harapkan sebagai gambaran dan masukan bagi lembaga pelayanan kesehatan dalam menentukan terapi obat bagi pasien.

1.5 Keaslian Penelitian



Menurut (Utami, 2013) dengan JUDUL Perbandingan Penggunaan Gabapentin dan Amitriptilin terhadap Efek Terapi dari Kualitas Hidup Pasien Stroke dengan Nyeri Neuropatik di Rumah Sakit Jogja menghasilkan bahwa penelitian menunjukkan bahwa pemakaian gabapentin dan amitriptilin selama 4 minggu menunjukkan penurunan skor nyeri yang diukur dengan VAS, masing-masing $2,87 \pm 1,33$ dan $2,44 \pm 0,78$ dengan nilai *pvalue* $> 0,05$ yang berarti tidak berbeda secara signifikan sedangkan untuk kualitas hidup pada minggu ke-4 juga menunjukkan nilai $1,67 \pm 0,78$ dan $1,37 \pm 0,80$ nilai *pvalue* $> 0,05$ yang berarti tidak berbeda secara signifikan. Dapat disimpulkan efek terapi dan kualitas hidup pada penggunaan gabapentin dan amitriptilin sebagai terapi nyeri neuropati pasien stroke iskemik tidak berbeda secara statistika.

Menurut (Cahyaningsih, 2013) dengan JUDUL Perbandingan Penggunaan Gabapentin dan Amitriptilin sebagai Terapi Nyeri terhadap efek terapi pada pasien *herniated nucleus pulposus* rawat jalan di poli syaraf Rumah Sakit Jogja

menghasilkan bahwa penelitian menunjukkan terdapat penurunan nilai *VisualAnalog Scale* (VAS) baik pada kelompok pasien yang diterapi dengan gabapentin maupun amitriptilin setelah 4 minggu dengan nilai penurunan berturut-turut adalah $3,700 \pm 0,349$ dan $3,500 \pm 0,343$ poin, namun tidak berbeda secara statistika antara keduanya (*p value* 0,704). Dapat disimpulkan bahwa tidakterdapat perbedaan efek terapi pada penggunaan gabapentin dan amitriptilin sebagai terapi nyeri pada pasien *herniated nucleus pulposus*.

Menurut (Kusumo, 2017) dengan JUDUL Perbandingan Efektivitas Gabapentin dengan Gabapentin dan Methylcobalamin terhadap perbaikan rasa nyeri pada pasien *Painful Diabetic Neuropathy* di RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang di evaluasi selama 3 bulan menghasilkan analisis VAS sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok Gabapentin+methylcobalamin didapatkan hasil yaitu penurunan VAS yang signifikan $p=0,001$. Begitu juga pada hasil analisis VAS sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok Gabapentin didapatkan hasil yang signifikan juga, dengan $p=0,000$. Sehingga pada kedua kelompok yang mendapat terapi kombinasi gabapentin+methylcobalamin dan kelompok yang hanya mendapatkan terapi gabapentin saja sama-sama menunjukkan hasil yang signifikan dalam menurunkan intensitas nyeri pada pasien *Painfull Diabetic Neuropathy*.

Menurut (Saputri, 2017) dengan JUDUL Efektifitas Penggunaan Gabapentin terhadap Penunjang Perbaikan Kualitas Hidup Pasien Neuropati Diabetik di Poli Klinik Syaraf RSUD Provinsi NTB Tahun 2017 yang di evaluasi selama 4

minggu menggunakan kuisioner EQ-5D-3L yang dimana setiap dimensi memiliki peningkatan kualitas hidup dan terdapat peningkatan kualitas hidup yang signifikan antara sebelum dan sesudah menggunakan gabapentin sebesar 31 ± 8.75 untuk EQ VAS.

Penelitian ini memiliki beberapa perbedaan dengan penelitian sebelumnya di antaranya berbeda waktu penelitian yang dimana penelitian ini dilaksanakan pada bulan juli-agustus tahun 2019, pada penelitian sebelumnya membandingkan obat gabapentin dengan amitriptilin sedangkan penelitian ini membandingkan gabapentin dengan pregabalin dan hanya melihat kualitas hidup pasien.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nyeri Neuropatik

2.1.1 Definisi

Nyeri neuropati dapat bersifat idiopatik atau dapat juga muncul dari lokasi yang tertentu atau umum pada jejas saraf. Pasien dengan nyeri neuropati juga dapat menunjukkan hilangnya sensasi, nyeri yang dipicu, disfungsi simpatis atau motorik, dan abnormalitas refleks. Pasien dengan nyeri yang dipicu kembali (*evoked pain*) menunjukkan perubahan ambang batas nyeri dan mungkin mengalami hiperalgesia, allodinia, hiperestesia (yaitu peningkatan sensitivitas terhadap stimulasi), dan hiperpatia (misalnya sindroma nyeri yang sangat, ditandai dengan peningkatan reaksi, seringkali eksplosif, terhadap suatu stimulus). Contoh sindroma nyeri neuropati kronis adalah neuralgia *postherpes*, neuropati diabetik, neuralgia trigeminal, nyeri *post stroke*, dan nyeri *phantom* (yaitu rasa nyeri pada bagian tubuh yang telah diamputasi) (Raylene, 2008).

2.1.2 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*. Data epidemiologi menunjukkan bahwa prevalensi neuropati sebesar 30% pada pasien diabetes rawat inap dan 20% pada pasien

rawat jalan. 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) (Najwa, 2016).

2.1.3 Etiologi

Nyeri neuropatik dapat timbul dari kondisi yang mempengaruhi sistem saraf tepi atau pusat. Gangguan pada otak dan korda spinalis, seperti multiple sclerosis, stroke, dan spondilitis atau mielopati post traumatik, dapat menyebabkan nyeri neuropatik (Nicholson, 2006). Gangguan sistem saraf tepi yang terlibat dalam proses nyeri neuropatik termasuk penyakit pada saraf spinalis, ganglia dorsalis, dan saraf tepi. Kerusakan pada saraf tepi yang dihubungkan dengan amputasi, radikulopati, carpal tunnel syndrome, dan sindrom neuropati jebakan lainnya, dapat menimbulkan nyeri neuropatik. Aktivasi nervus simpatetik yang abnormal, pelepasan katekolamin, dan aktivasi free nerve endings atau neuroma dapat menimbulkan *sympathetically mediated pain*. Nyeri neuropatik juga dapat dihubungkan dengan penyakit infeksius, yang paling sering adalah HIV. *Cytomegalovirus*, yang sering ada pada penderita HIV, juga dapat menyebabkan *low back pain*, radicular pain, dan mielopati. Nyeri neuropati adalah hal yang paling sering dan penting dalam morbiditas pasien kanker. Nyeri pada pasien kanker dapat timbul dari kompresi tumor pada jaringan saraf atau kerusakan sistem saraf karena radiasi atau kemoterapi (Romanoff, 2006).

Penyebab nyeri neuropatik yang paling sering (Nicholson, 2006) :

- 1) Nyeri neuropatik perifer :

1. Poliradikulo neuropati demielinasi inflamasi akut dan kronik
 2. polineuropati alkoholik
 3. Polineuropati oleh karena kemoterapi
 4. Sindrom nyeri regional kompleks (*complex regional pain syndrome*)
 5. Neuropati jebakan (misalnya, *carpal tunnel syndrome*)
 6. Neuropati sensoris oleh karena HIV
 7. Neuralgia iatrogenik (misalnya, nyeri post mastektomi atau nyeri post thorakotomi)
 8. Neuropati sensoris idiopatik
 9. Kompresi atau infiltrasi saraf oleh tumor
 10. Neuropati oleh karena defisiensi nutrisi
 11. Neuropati diabetik
 12. Phnatom limb pain
 13. Neuralgia post herpetic
 14. Pleksopati post radiasi
 15. Radikulopati (servikal, thorakal, atau lumbosakral)
 16. Neuropati oleh karena paparan toksik
 17. Neuralgia trigeminus (*Tic Doulorex*)
 18. Neuralgia post traumatic
- 2) Nyeri neuropatik sentral :
1. Mielopati kompresif dengan stenosis spinalis
 2. Mielopati HIV

3. Multiple sclerosis
4. Penyakit Parkinson
5. Mielopati post iskemik
6. Mielopati post radiasi
7. Nyeri post stroke
8. Nyeri post trauma korda spinalis
9. Siringomielia

2.1.4 Patofisiologi

Ketika terdapat kerusakan pada jalur saraf yang mengirimkan informasi nyeri, sensasi yang dirasakan akan berkurang. Hal ini menunjukkan terjadi peningkatan dari ambang batas nyeri dan penurunan intensitas rasa pada stimulus noxius (stimulus yang merusak jaringan). Akan tetapi, pada beberapa kasus kerusakan jalur sensorik terjadi hal yang berbeda. Pada pasien nyeri neuropati, akibat kerusakan sensibilitas pada stimulasi noxius, juga terdapat *spontaneous pain* (nyeri spontan). Nyeri ini sering kali di rasakan berat dan sulit untuk di obati (Miller KE, 2011).

2.1.5 Tanda dan Gejala

Karakteristik nyeri neuropati dapat dimasukkan dalam beberapa kriteria yakni :

1. Spontan (stimulasi yang tidak bergantung faktor dari luar)
 - a. Sensasi terbakar
 - b. Intermninten

- c. Nyeri seperti disengat listrik
 - d. Hipostesia atau anastesia (kurang atau tidak dapat merasakan terhadap rangsangan normal)
 - e. Disestesia (abnormal dan sensasi tidak menyenangkan)
 - f. Parastesia (abnormal dan bukan sensasi yang tidak menyenangkan)
2. Nyeri yang dipicu oleh rangsangan dari luar
- a. Hiperalgnesia (respon yang meningkat untuk rangsang nyeri yang normal)
 - b. Allodynia (nyeri terhadap rangsangan yang pada orang normal tidak menimbulkan nyeri)
 - c. Dinamis yang dipicu oleh sentuhan
 - d. Statis yang dipicu oleh tekanan
 - e. Allodynia dingin (nyeri yang dipicu oleh rangsangan yang dingin)

Gejala positif dari nyeri neuropati mencakup nyeri yang bersifat stimulasi-independent (“*spontaneous*”) dan stimulus-dependent (“*evoked*”) serta neuropati yang dapat diamati termasuk mati rasa, kelelahan, dan hilangnya reflex tendon dalam daerah saraf yang terlibat (Zhun, 2002).

2.1.6 Klasifikasi

Nyeri neuropati dapat berasal dari lesi di semua jaringan somatosensorik, mulai dari ujung saraf bebas di nosiseptor sampai dengan neuron kortikal di otak. Nyeri neuropati dapat diklasifikasikan berdasarkan lokasi (sentral dan perifer), etiologi, gejala dan mekanisme. Nyeri neuropati perifer dijumpai pada nyeri pascaherpes dan nyeri neuropatik diabetik. Nyeri neuropati sentral ditemui

pada nyeri pasca cedera medulla spinalis dan nyeri sentral pasca-stroke(Treede RD, 2008).

Tabel 2.1 Klasifikasi nyeri neuropati(Treede RD, 2008).

Klasifikasi	Keterangan
Lokasi	a. Sentral (spinalis, thalamus, korteks) b. Perifer (nervus, plexus, ganglion radiks dosalis, dan radiks spinalis)
Etiologi	c. Trauma d. Iskemik e. Inflamasi f. Neurotoksik g. Paraneuplasma h. Metabolic i. Defisiensi
Gejala dan Tanda	a. Kualitas nyeri b. Gejala positif dan gejala negative
Mekanisme	c. Discharge ektopik d. Hilangnya inhibisi e. Sensitisasi perifer f. Sensitisasi sentral

2.2 Trigeminal Neuralgia

2.2.1 Definisi

Trigeminal neuralgia atau nyeri saraf adalah nyeri yang terjadi di daerah nervus (saraf) trigeminus, nyeri paroksimal pada sebagian wajah dan disebabkan oleh aktifitas seperti makan, adanya sentuhan ringan seperti mencuci muka, gosok gigi dan berbicara, dimulai serta berhenti secara tiba-tiba dan berhubungan dengan kecemasan. Menurut *International Association For The Study Of pain* (IASP) trigeminal neuralgia adalah

nyeri di wajah yang timbulnya mendadak, nyeri singkat dan berat seperti ditusuk. Trigeminal neuralgia merupakan nyeri neuropatik (rasa sakit yang terkait dengan cedera saraf) pada umumnya terjadi remisi dalam jangka waktu yang bervariasi. Dan menurut The International Headache Society trigeminal neuralgia adalah nyeri wajah yang menyakitkan, nyeri singkat seperti tersengat listrik (Bryce, 2004).

2.2.2 Epidemiologi

Penyakit ini lebih sering terjadi pada perempuan dan biasanya timbul setelah umur 50 tahun, jarang terjadi setelah umur 70 tahun. Perbandingan frekuensi antara laki-laki dan wanita adalah 2:3, Insiden familial sedikit lebih tinggi (2%) dibandingkan insiden sporadik. Faktor resiko trigeminal neuralgia (umur, ras, kebiasaan merokok dan minum alkohol (Manzoni & Torelli, 2005).

Kompresi vaskular ini terjadi di daerah dorsal root entry zone pada fosa posterior yaitu pada ganglion trigeminal. Dorsal root entry zone merupakan daerah tempat keluarnya saraf trigeminal dari batang otak. Daerah ini menunjukkan hubungan antara mielin yang berasal dari sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer pada sel Schwann dan astrocytes (Bennetto, dkk, 2007).

Akan tetapi akson yang terdapat pada dorsal root entry zone lebih banyak dilapisi oleh mielin yang berasal dari sistem saraf pusat. Semua keadaan yang terjadi pada daerah ini, secara potensial dapat

mempengaruhi fungsi dari seluruh neuron di saraf trigeminal (Bennetto, dkk, 2007).

Trigeminal neuralgia simptomatik disebabkan oleh adanya lesi yang mempengaruhi saraf trigeminal seperti malformasi dan cerebellopontineangle tumour (McMillan, 2011).

2.2.3 Patofisiologi

Patofisiologis terjadinya trigeminal neuralgia sesuai dengan penyebab terjadinya penyakit tersebut. Penekanan mekanik pembuluh darah pada akar nervus ketika masuk ke brainstem yang paling sering terjadi, sedangkan di atas bagian nervus trigeminus atau portio 3 minor jarang terjadi. Pada orang normal pembuluh darah tidak bersinggungan dengan nervus trigeminus. Penekanan ini dapat disebabkan oleh arteri atau vena baik besar maupun kecil yang mungkin hanya menyentuh atau tertekuk pada nervus trigeminus. Arteri yang sering menekan akar nervus ini adalah arteri cerebelar superior. Penekanan yang berulang menyebabkan iritasi dan akan mengakibatkan hilangnya lapisan mielin (demyelinisasi) pada serabut saraf. Sebagai hasilnya terjadi peningkatan aktifitas aferen serabut saraf dan penghantaran sinyal abnormal ke nukleus nervus trigeminus dan menimbulkan gejala trigeminal neuralgia (Nurmikko & Eldridge, 2001).

Pada kasus sklerosis multipel yaitu penyakit otak dan korda spinalis yang ditandai dengan hilangnya lapisan mielin yang membungkus saraf,

jika sudah melibatkan sistem nervus trigeminus maka akan menimbulkan gejala trigeminal neuralgia. Pada tipe ini sering terjadi secara bilateral dan cenderung terjadi pada usia muda sesuai dengan kecenderungan terjadinya sklerosis multipel (Olesen, 1988 ; Kaufmann, 2001 ; Passos, 2001).

Adanya perubahan pada mielin dan akson diperkirakan akan menimbulkan potensial aksi ektopik berupa letupan spontan pada saraf. Aktifitas ektopik ini terutama disebabkan karena terjadinya perubahan ekspresi dan distribusi saluran ion natrium sehingga menurunnya nilai ambang membran. Kemungkinan lain adalah adanya hubungan ephaptic antar neuron, sehingga serabut saraf dengan nilai ambang rendah dapat mengaktifasi serabut saraf yang lainnya dan timbul pula cross after discharge (Sharav, 2002 ; Bryce, 2004). Selain itu aktivitas aferen menyebabkan dikeluarkannya asam amino eksitatori glutamat. Glutamat akan bertemu dengan reseptor glutamat alfa amino-3-hidroxy-5-methyl-4-isaxole propionic acid (AMPA) di post sinap sehingga timbul depolarisasi dan potensial aksi. Aktivitas yang meningkat akan disusul dengan aktifnya reseptor glutamat lain N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) setelah ion magnesium yang menyumbat saluran di reseptor tersebut tidak ada. Keadaan ini akan menyebabkan saluran ion kalsium teraktivasi dan terjadi peningkatan kalsium intra seluler. Mekanisme inilah yang menerangkan terjadinya sensitisasi sentral (Rose, 1997 ; Loeser, 2001).

2.2.4 Tanda dan Gejala

Trigeminal neuralgia memberikan gejala dan tanda sebagai berikut :

(Olesen,1988; Passos, 2001; Sharav, 2002; Bryce, 2004)

1. Rasa nyeri berupa nyeri neuropatik, yaitu nyeri berat paroksimal, tajam, seperti menikam, tertembak, tersengat listrik, terkena petir, atau terbakar yang berlangsung singkat beberapa detik sampai beberapa menit tetapi kurang dari dua menit, tiba-tiba dan berulang. Diantara serangan biasanya ada interval bebas nyeri, atau hanya ada rasa tumpul ringan.

2. Lokasi nyeri umumnya terbatas di daerah dermatom nervus trigeminus dan yang karakteristik nyeri unilateral. Tersering nyeri di daerah distribusi nervus mandibularis (V2) 19,1% dan nervus maksilaris (V3) 14,1% atau kombinasi keduanya 35,9% sehingga paling sering rasa nyeri pada setengah wajah bawah. Jarang sekali hanya terbatas pada nervus optalmikus (V3) 3,3%. Sebagian pasien nyeri terasa diseluruh cabang nervus trigeminus (15,5%) atau kombinasi nervus maksilaris dan optalmikus (11,5%). Jarang ditemukan kombinasi nyeri pada daerah distribusi nervus optalmikus dan mandibularis (0,6%). Nyeri bilateral 3,4%, nyeri jarang terasa pada kedua sisi bersamaan, umumnya diantara kedua sisi tersebut dipisahkan beberapa tahun. Kasus bilateral biasanya berhubungan dengan sklerosis multiple atau familial.

3. Trigeminal neuralgia dapat dicetuskan oleh stimulus non-noksius seperti perabaan ringan, getaran, atau stimulus mengunyah. Akibatnya

pasien akan mengalami kesulitan atau timbul saat gosok gigi, makan, menelan, berbicara, bercukur wajah, tersentuh wajah, membasuh muka bahkan terhembus angin dingin. Biasanya daerah yang dapat mencetuska nyeri (triger area) di wajah bagian 5 depan, sesisi dengan nyeri pada daerah percabangan nervus trigeminus yang sama. Bila triger area di daerah kulit kepala, pasien takut untuk berkeramas atau bersisir.

4. Nyeri pada trigeminal neuralgia dapat mengalami remisi dalam satu tahun atau lebih. Pada periode aktif neuralgia, karakteristik terjadi peningkatan frekuensi dan beratnya serangan nyeri secara progresif sesuai dengan berjalannya waktu.

5. Sekitar 18% penderita dengan trigeminal neuralgia, pada awalnya nyeri atipikal yang makin lama menjadi tipikal, disebut preneuralgia trigeminal. Nyeri terasa tumpul, terus-menerus pada salah satu rahang yang berlangsung beberapa hari sampai beberapa tahun. Stimulus termal dapat menimbulkan nyeri berdenyut sehingga sering dianggap sebagai nyeri dental. Pemberian terapi anti konvulsan dapat meredakan nyeri preneuralgia trigeminal sehingga cara ini dapat dipakai untuk membedakan kedua nyeri tersebut.

6. Pada pemeriksaan fisik dan neurologik biasanya normal atau tidak ditemukan defisit neurologik yang berarti. Hilangnya sensibilitas yang bermakna pada nervus trigeminal mengarah pada pencarian proses patologik yang mendasarinya, seperti tumor atau infeksi yang dapat

merusak syaraf. Pada tumor selain nyerinya atipikal dan hilangnya sensibilitas, disertai pula gangguan pada syaraf kranial lainnya.

2.3 Neuropati Deabetika

2.3.1 Defenisi

Defenisi neuropati diabetika adalah adanya gejala dan / atau tanda dari disfungsi saraf perifer dari penderita diabetes tanpa ada penyebab lain selain diabetes. (Sjahrir, 2006 ; Boulton dkk, 2005).

2.3.2 Epidemiologi

Data epidemiologi menyatakan bahwa kira-kira 30% sampai 40% pasien dewasa dengan DM tipe 2 menderita Distal Peripheral Neuropathy (DPN). DPN berkaitan dengan berbagai faktor resiko yang mencakup derajat hiperglikemia, indeks lipid, indeks tekanan darah, durasi menderita diabetes dan tingkat keparahan diabetes. Studi epidemiologik menunjukkan bahwa kadar glukosa darah yang tidak terkontrol beresiko lebih besar untuk terjadi neuropati. Setiap kenaikan kadar HbA1c 2% beresiko komplikasi neuropati sebesar 1,6 kali lipat dalam waktu 4 tahun (Sjahrir, 2006).

2.3.3 Patogenesis

1) Teori Vaskular

Proses terjadinya neuropati diabetik melibatkan kelainan vaskular. Penelitian membuktikan bahwa hiperglikemia yang berkepanjangan merangsang pembentukan radikal bebas oksidatif (reactive oxygen

species). Radikal bebas ini merusak endotel vaskular dan menetralkan Nitric Oxide (NO) sehingga menyebabkan vasodilatasi mikrovasular terhambat. Kejadian neuropati yang disebabkan kelainan vaskular dapat dicegah dengan modifikasi faktor resiko kardiovaskular yaitu hipertensi, kadar trigliserida tinggi, indeks massa tubuh dan merokok (Subekti, 2009).

2) Teori Metabolik

Perubahan metabolisme polyol pada saraf adalah faktor utama patogenesis neuropati diabetik. Aldose reduktase dan koenzim Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH) mengubah glukosa menjadi sorbitol (polyol). Sorbitol diubah menjadi fruktosa oleh sorbitol dehidrogenase dan koenzim Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD⁺). Kondisi hiperglikemia meningkatkan aktifitas aldose reduktase yang berdampak pada peningkatan kadar sorbitol intraseluler dan tekanan osmotik intraseluler. Kondisi tersebut menyebabkan abnormalitas fungsi serta struktur sel dan jaringan (Kawano, 2014).

Hiperglikemia persisten juga menyebabkan terbentuknya senyawa toksik Advance Glycosylation End Products (AGEs) yang dapat merusak sel saraf. AGEs dan sorbitol menurunkan sintesis dan fungsi Nitric Oxide (NO) sehingga kemampuan vasodilatasi dan aliran darah ke saraf menurun. Akibat lain adalah rendahnya kadar mioninositol dalam sesaraf sehingga terjadi neuropati diabetik (Subekti, 2009). Kondisi hperglikemia mendorong pembentukan aktivator protein kinase C endogen. Aktivasi

protein kinase C yang berlebih menekan fungsi Na-K-ATP-ase, sehingga kadar Na intraseluler berlebih. Kadar Na intraseluler yang berlebih menghambat mioinositol masuk ke sel saraf. Akibatnya, transduksi sinyal saraf terganggu (Subekti, 2009). Aktivasi protein kinase C juga menyebabkan iskemia serabut saraf perifer melalui peningkatan permeabilitas vaskuler dan penebalan membrana basalis yang menyebabkan neuropati (Kawano, 2014).

3) Teori Nerve Growth Factor (NGF)

NGF adalah protein yang dibutuhkan untuk meningkatkan kecepatan dan mempertahankan pertumbuhan saraf. Kadar NGF cenderung menurun pada pasien diabetes dan berhubungan dengan tingkat neuropati (Subekti, 2009). Penurunan NGF mengganggu transport aksonal dari organ target menuju sel (retrograde) (Prasetyo, 2011).

NGF juga berfungsi meregulasi gen substance P dan Calcitonin-Gen Regulated Peptide (CGRP) yang berperan dalam vasodilatasi, motilitas intestinal dan nosiseptif. Menurunnya kadar NGF pada pasien neuropat diabetik, dapat menyebabkan gangguan fungsi-fungsi tersebut (Subekti, 2009).

2.4 Post Stroke

2.4.1 Defenisi

Nyeri sentral pasca stroke (NSPS), juga dikenal sebagai nyeri talamik dan sindrom Déjerine-Roussy, merupakan nyeri neuropatik sentral yang terjadi pada pasien yang terkena stroke. Ini adalah salah satu manifestasi dari nyeri sentral, yang secara luas didefinisikan sebagai nyeri neuropatik sentral yang disebabkan oleh lesi atau disfungsi dalam sistem saraf pusat. Nyeri sentral pasca stroke ditandai dengan adanya rasa nyeri yang konstan atau intermiten. Hal ini berkaitan dengan adanya kelainan sensorik, terutama sensasi termal, pada bagian tubuh yang sakit. Rasa sakit tersebut dapat digambarkan seperti rasa terbakar, panas atau terasa membeku, gejala lain biasanya lemah tubuh yang sulit untuk dijelaskan, sehingga sangat sulit untuk membuat diagnosis. Pasien juga mengalami disestesia spontan dan gangguan sensorik bangkitan stimulus dari disestesia, alodinia dan hiperalgesia.

Nyeri sentral pasca stroke dapat muncul segera setelah stroke tetapi biasanya tidak muncul sampai beberapa minggu, bulan atau bahkan bertahun-tahun kemudian. Menurut sebuah studi, sekitar dua pertiga dari pasien yang mengalami nyeri sentral pasca stroke pertama kali mengalami rasa sakit dalam waktu satu bulan, sementara sisanya mengatakan mereka tidak mengalami rasa sakit hingga enam bulan sampai satu tahun setelah mereka terkena stroke. Dalam beberapa kasus, gejala nyeri sentral pasca stroke baru muncul hingga 18 bulan.

2.4.2 Epidemiologi

Prevalensi nyeri sentral pasca stroke dilaporkan bervariasi antara 1% hingga 12%. Pada sebuah penelitian population based dari Denmark, berdasarkan kuesioner dari 608 pasien stroke dan pemeriksaan klinis dari 51 pasien dengan kemungkinan nyeri sentral pasca stroke, minimum prevalensi yang pasti atau kemungkinan menderita nyeri sentral pasca stroke adalah 7,3% (N = 35) dan 8,6% (N = 41) jika nyeri sentral pasca stroke seperti dysesthesia termasuk didalamnya, dengan waktu follow up rata-rata 4,4 tahun.

Dalam studi prospektif di Aarhus University Hospital, Denmark menemukan dalam pengamatan 6 bulan, sebanyak 45,8% pasien mengalami serangan nyeri baru. Dimana 13% diantaranya adalah nyeri kepala, 16,4% nyeri bahu, 11,7% nyeri sendi lainya dan 20% tergolong dalam nyeri lainya serta terdapat 8% nyeri yang distimulasi suhu dan sentuhan. Dan 10,5% pasien digolongkan dalam possible nyeri sentral pasca stroke.

Sebuah studi Finlandia menyatakan, nyeri sentral pasca stroke pada pasien muda dengan stroke iskemik, dalam waktu pengamatan rata-rata 8,5 tahun, 49 dari 824 (5,9 %) pasien memiliki nyeri sentral pasca stroke. Sedangkan sisa 775 pasien, 246 memiliki kelainan sensorik dan 529 tidak memiliki abnormalities sensorik atau nyeri sentral pasca stroke. Para peneliti menemukan bahwa pasien dengan nyeri sentral pasca stroke

memiliki kualitas hidup yang rendah dibandingkan dengan pasien tanpa nyeri sentral pasca stroke, baik dengan dan tanpa kelainan sensorik. Sedangkan dari 40 pasien dengan nyeri sentral pasca stroke (82%) memiliki keluhan nyeri lainnya. Nyeri sentral pasca stroke sering dikaitkan dengan keparahan stroke, tapi tidak dengan usia saat onset stroke, seks, atau subtype stroke berdasarkan etiologi stroke.

Dalam sebuah studi berbasis populasi dari Rimini, Italia, diterbitkan pada 2013, nyeri sentral pasca stroke didiagnosis pada 66 dari 601 pasien atau sekitar 11%. Nyeri sentral pasca stroke memiliki angka kejadian yang sama pada pria dan wanita. Pada sebagian besar pasien, nyeri segera muncul pada 58% pasien atau dalam bulan pertama setelah stroke sebesar 20%.

Dalam studi Anderson et al juga menyebutkan tidak ada perbedaan signifikan dalam hal usia, jenis kelamin, riwayat stroke atau hasil pemeriksaan fisik antara 16 pasien nyeri sentral pasca stroke dan 71 pasien dengan defisit somatosensori tapi tanpa rasa sakit. Anderson et al tidak menemukan perbedaan dalam usia antara pasien yang berkembang menjadi nyeri sentral pasca stroke ($n = 87$) dibandingkan dengan mereka yang tidak ($n = 120$). Selanjutnya, di antara subyek dengan defisit somatosensori, tidak ada perbedaan usia antara 16 pasien yang berkembang menjadi nyeri dan sisanya yang tidak.

Dalam sebuah studi berikutnya, Bowsher menemukan perbedaan yang signifikan pada usia awitan stroke antara 130 pasien nyeri sentral pasca stroke (usia rata-rata 57 tahun) dan populasi seluruh stroke (median usia 75 tahun). Metode perekrutan untuk studi ini mungkin telah dikenakan bias seleksi, karena subyek yang digunakan pada studi ini merupakan pasien rujukan sehingga mereka mungkin tidak mewakili populasi nyeri sentral pasca stroke.

2.4.3 Etiologi

Penyumbatan atau penghambatan satu atau lebih arteriol ini dapat menyebabkan beberapa hal, menyebabkan terjadinya stroke. Stroke sering mengenai talamus dan menyebabkan sindroma nyeri yang khas. Tidak semua stroke melibatkan talamus yang menyebabkan sindroma ini, dimana gejalanya timbul seminggu atau berbulan-bulan setelah stroke terjadi. Penyebab yang pasti mengapa stroke talamus menyebabkan nyeri ini masih belum begitu diketahui.

Beberapa hal yang dapat menyebabkan nyeri pasca stoke:

- a. Stroke (yang melibatkan talamus)
- b. Sklerosis multiple
- c. Karsinoma (ketika merusak serabut sensorik pada SSP atau talamus)
- d. Cedera tulang belakang
- e. Trauma fisik (seperti pembedahan, tembakan senjata, jatuh, kecelakaan lalu lintas, dll)

2.4.4 Patofisiologi

Mekanisme yang mendasari nyeri pada kejadian stroke, cedera otak traumatis dan multipel sklerosis tidak terlalu berbeda, namun patofisiologi yang mendasarinya berbeda. Karakteristik klinis nyeri sentral pasca stroke mirip dengan nyeri neuropatik sentral dan nyeri neuropatik perifer. Meskipun lesi terletak sama di otak, mekanisme patofisiologis dapat berbeda tergantung pada lokasi lesi di SSP.

Saat ini, ada beberapa penelitian yang menghubungkan antara mekanisme dari nyeri, lokasi dan patologi lesi, manifestasi klinis, dan respon terhadap pengobatan. Konsekuensinya, setiap penjelasan terhadap mekanisme yang diusulkan harus didasarkan pada karakteristik klinis penyakitnya, seperti kehilangan sensori, hipersensitivitas (sensitisasi dan inhibisi), penurunan atau peningkatan sensasi suhu dan nyeri. Proses hantaran sensorik suhu dan rasa tertusuk terjadi melewati talamus melalui jaras spinotalamik dan jaras spinotrigeminotalamik yang memproyeksikannya ke talamus. Adapun beberapa teori yang menunjukkan terjadinya nyeri sentral pasca stroke:

a. Sensitisasi Sentral

Adanya lesi pada sistem saraf pusat yang menghasilkan baik perubahan anatomi, neurokimia, eksitotoksik, dan inflamasi, dapat memicu peningkatan rangsangan saraf. Dikombinasikan dengan hilangnya inhibisi dan meningkatnya fasilitasi, peningkatan rangsangan

ini dapat mempengaruhi sensitisasi sentral (central sensitization), yang dapat menyebabkan nyeri kronis 6.

Mekanisme ini didukung oleh fakta bahwa banyak dari obat farmakologi yang tersedia untuk pengobatan nyeri sentral bertindak sebagian dengan mengurangi hipereksitabilitas neuronal. Nyeri spontan pada nyeri sentral pasca stroke mungkin terkait dengan hipereksitabilitas atau spontaneous discharge dari neuron di talamus atau korteks 6.

b. Perubahan dalam Fungsi Traktus Spinotalamikus

Gangguan nyeri dan sensasi suhu merupakan keluhan yang terjadi secara umum pada pasien dengan nyeri sentral pasca stroke, dan lesi pada traktus spinotalamikus mungkin penyebab dari munculnya sindrom ini. Defisit dalam fungsi jaras spinotalamikus dapat ditunjukkan dengan pemeriksaan laser-evoked potential (LEP). Namun biasanya gangguan tersebut juga terjadi pada lesi sistem saraf pusat tanpa keluhan nyeri. Adanya hipersensitivitas dengan rangsang nyeri dan rangsangan termal (dingin) lebih umum terjadi pada pasien stroke dengan nyeri sentral dibandingkan dengan yang tanpa nyeri sentral. Hal menunjukkan bahwa hipereksitabilitas dan aktivitas yang sedang berlangsung di traktus spinotalamikus mungkin merupakan mekanisme yang mendasari pada kejadian ini.

c. Teori Disinhibisi

Input ke sistem saraf pusat terus dikontrol dengan keseimbangan antara sistem fasilitasi dan inhibisi, termasuk interaksi antara nukleus batang otak (medula ventromedial rostral & periaqueductal gricea), sumsum tulang belakang dan sirkuit talamokortikal supraspinal. Ketidakseimbangan mekanisme di atas diduga menjadi mekanisme yang mendasari nyeri sentral, termasuk yang menunjukkan bahwa nyeri sentral adalah hasil dari lesi dari sistem lateral, menyebabkan disinhibisi dari sistem medial.

Head dan Holmes pada tahun 1911 menyarankan bahwa nyeri sentral disebabkan oleh lesi di talamus lateralis yang mengganggu jalur inhibisi, menyebabkan disinhibisi dari talamus medial. Sebuah modifikasi dari hipotesis ini diusulkan dalam teori disinhibisi thermosensory, yang menyatakan bahwa nyeri sentral pasca stroke adalah hasil dari hilangnya inhibisi normal nyeri dari dingin akibat adanya lesi. Ini menghasilkan ketidakseimbangan antara traktus spinotalamikus lateralis yang menghasilkan sensasi dingin dan traktus spinotalamikus medial yang menghasilkan sensasi nyeri. Lesi dari lateral traktus spinotalamikus, juga telah diduga menyebabkan disinhibisi dari Spinoretikulotalamikus yang terletak di medial atau jalur paleospinotalamic.

Perubahan dalam aliran darah otak regional yang dapat divisualisasikan dengan menggunakan MRI fungsional, PET (Positron Emmission Tomography), atau SPECT (Single Photon Emission

Computed Tomography). Perubahan tersebut telah ditunjukkan selama nyeri timbul pada pasien dengan infark medulla lateralis dan nyeri sentral pasca stroke. Peningkatan aliran darah otak regional di talamus, area somatosensori, parietal inferior, insula anterior, dan medialkortex prefrontal yang ditemukan selama stimulasi daerah alodinia. Pada individu sehat, ada peningkatan aktivitas dalam korteks cingulate anterior yang dihubungkan dengan rangsangan bahaya, tetapi respon ini tidak terlihat selama alodinia. Studi ini menunjukkan bahwa perubahan dari jalur somatosensori dan nyeri terjadi setelah stroke mungkin terjadi pada sistem diskriminatif nyeri lateral.

d. Perubahan Talamus

Talamus diduga memainkan peranan penting dalam mekanisme yang mendasari nyeri sentral, dimana nyeri sentral pasca stroke umum terjadi setelah adanya lesi pada talamus. Dalam satu studi, sebanyak 9 dari 11 pasien dengan lesi talamus dan murni stroke sensorik memiliki infark kecil di talamus, yang semua terbatas pada inti posterolateral. 6 dari pasien ini tidak memiliki gangguan sensorik, dan 3 pasien mengeluhkan disaesthesia. Dalam serangkaian pasien dengan infark talamus, hanya lesi terletak di bagian ventral posterior talamus yang menyebabkan terjadinya nyeri sentral pasca stroke.

Talamus juga diduga terlibat dalam nyeri sentral di pasien yang lesinya tidak langsung melibatkan talamus. Data dari studi PET

menunjukkan penurunan aliran darah otak regional di talamus pada pasien dengan nyeri sentral pasca stroke yang memiliki rasa sakit spontan pada saat istirahat.

Hipoaktivitas ini hanya mungkin menunjukkan adanya kehilangan sensori, tapi mungkin juga terkait dengan patofisiologi nyeri neuropatik. Hiperaktif talamus telah ditemukan selama alodinia dengan menggunakan SPECT dan PET. Peningkatan aktifitas ini telah ditemukan nukleus ventralis di kaudal talamus pada pasien dengan nyeri sentral yang dilihat oleh penggunaan mikroelektrode selama operasi otak. Studi nyeri sentral terbaru pada hewan dalam primata dan hewan pengerat menunjukkan bahwa peningkatan rangsangan nukleus adalah hasil plastisitas homeostatik maladaptif karena hilangnya input ascending yang normal melalui saluran spinothalamikus. Meskipun pola kerusakan yang terjadi tidak spesifik untuk pasien dengan nyeri kronis, aktivitas yang terjadi pada pasien dengan nyeri sentral tampaknya berbeda dalam lokasi dan karakteristik dibandingkan dengan pasien yang bebas rasa sakit dengan kehilangan sensoris yang serupa. Stimulasi listrik oleh microelectrodes pada daerah-daerah tertentu di kedua lateral dan talamus medial dapat menimbulkan rasa sakit. Adanya peningkatan kejadian stimulus nyeri di daerah ventro-kaudal dan posteroinferior talamus, dan mikrostimulasi lebih cenderung menyebabkan sensasi terbakar pada pasien dengan nyeri sentral pasca stroke dibandingkan dengan pasien dengan nyeri kronis

lainnya. Oleh karena itu, talamus mungkin memiliki peran substansial dalam beberapa pasien dengan nyeri sentral, baik sebagai generator nyeri atau dengan pengolahan abnormal input ascending. Deafferentation, hilangnya penghambatan neuron yang mengandung GABA di talamus, dan aktivasi mikroglial juga telah diduga mendasari perubahan talamus.

e. Perubahan Lain

Teori reverberation dinamis menunjukkan bahwa nyeri sentral timbul sebagai akibat dari kekacauan dari pola osilasi di dalam corticothalamocortical sensorik reverberatory loop yang berjalan antara talamus dan korteks. Melzack mengusulkan jaringan saraf, atau neuromatriks, yang mengatur sensasi pada tubuh dan memiliki substrat ditentukan secara genetik yang dimodifikasi oleh pengalaman sensorik. Dia menyarankan bahwa jaringan ini menghasilkan sensasi menyakitkan abnormal, seperti sensasi nyeri phantom, ketika kekurangan input sensorik. Reorganisasi struktural talamus (inti ventro-caudal) dan korteks somatosensori telah ditunjukkan dalam nyeri sentral dan dalam studi pada hewan dengan menggunakan pencitraan fungsional dan tes neurofisiologis. Reorganisasi struktural belum diperiksa dalam nyeri sentral pasca stroke, dan apakah reorganisasi di daerah nyeri sentral lainnya memiliki hubungan kausal langsung dengan nyerinya atau sekunder untuk perubahan yang terjadi pada tingkat lain dari SSP masih belum jelas.

2.4.5 Gejala Klinis

Keluhan nyeri pada pasien pasca stroke dapat terjadi dalam 1 bulan pasca stroke atau pada sebagian orang memerlukan waktu 6 bulan sampai gejala berkembang. Nyeri akan terus berkembang sesuai kerusakan sensoris. Nyeri ini pada 8% kasus dapat berkualitas menengah, hingga 5% kasus dapat berupa nyeri berat baik yang bersifat superfisial maupun dalam^{9,10}. Gejala central post stroke pain dapat berupa rasa terbakar, seperti memegang es, diperas, tertusuk, sensasi dikoyak. Nyeri ini dapat timbul sendiri ataupun dapat diprovokasi oleh rangsang sensoris. Alodinia, disaesthesia dan hiperalgesia umumnya berkaitan dengan sebagian besar pasien nyeri sentral pasca stroke dan merupakan bagian penting dari sindrom nyeri sentral pasca stroke. Nyeri ini dapat memberat apabila ada faktor emosional, diurnal, pergerakan maupun stimulasi elektrik. Nyeri ini biasanya terjadi unilateral namun dapat pula terdistribusi tidak biasa seperti pada seperempat bagian tubuh, sekitar wajah maupun sekitar tangan.

Tanda kardinal dari nyeri sentral pasca stroke ini ialah gangguan melokalisasi stimulus dan disosiasi antara jalur termal dan pinprick sensation serta peningkatan batas ambang pada persepsi raba dan diskriminasi dua titik. Dimana pada pasien akan ditemukan peningkatan ambang deteksi hangat dan dingin dan sedikit peningkatan dari rasa nyeri.

Hal ini dikarenakan disfungsi dari traktus spinothalamikus dibandingkan kerusakan pada kolumna posterior.

Pasien dengan nyeri sentral pasca stroke juga serng mengalami gangguan autonomic pada area yang nyeri. Dimana pada area tersebut dapat dirasakan dingin dan gangguan berkeringat.

2.5 Postherpetic Neuralgia

2.5.1 Defenisi

Postherpetic neuralgia merupakan suatu bentuk nyeri neuropatik yang muncul oleh karena penyakit atau luka pada sistem syaraf pusat atau tepi, nyeri menetap dialami lebih dari 3 bulan setelah penyembuhan herpes zoster. Penyebab paling umum timbulnya peningkatan virus ialah penurunan sel imunitas yang terkait dengan pertambahan umur. Berkurangnya imunitas di kaitkan dengan beberapa penyakit berbahaya seperti lymphoma, perawatan penyakit berbahaya (kemoterapi atau radioterapi), infeksi HIV, dan penggunaan obat penghambat kekebalan (immune suppressan) setelah operasi transplantasi organ atau untuk manajemen penyakit (seperti steroid) juga faktor penyebab resiko.

Postherpetic neuralgia dapat diklasifikasikan antara acute herpetic neuralgia (30 hari setelah timbulnya ruam pada kulit), subacute herpetic neuralgia (30-120 hari setelah timbulnya ruam pada kulit) dan Postherpetic neuralgia (di defenisikan sebagai rasa sakit yang terjadi setidaknya 120 hari setelah timbulnya ruam pada kulit).

2.5.2 Etiopatogenesis

Nyeri neuropatik adalah suatu bentuk nyeri kronis yang pada dasarnya melibatkan kerusakan jaringan saraf sebagai penyebab disfungsi normal. Kerusakan jaringan yang disebabkan oleh mekanik, kimia, dan thermal, infeksi dan tumor bisa bersifat sebagai stimulus. Reaksi terhadap stimulus akan menyebabkan bebasnya beberapa zat, hormon dan neurotransmitter seperti bradikinin, histamin, serotonin, prostaglandin, dan juga beberapa jenis ion seperti kalium, natrium, magnesium. Stimulasi dari zat-zat yang bebas tadi melalui jaringan saraf yang tidak bermielin akan menuju ke sumsum tulang belakang. Afferen nyeri yang berasal dari perifer kulit, persendian, perios, pembuluh darah dan lainnya. Melalui ramus komunikans albus menuju kornu dorsalis sumsum tulang belakang. Dari sini traktus spinothalamikus lateralis akan disampaikan ke bagian posteromedial dan posterolateral talamus menuju bagian sentral korteks yang akan memberi persepsi nyeri. Blokade jalur ini dengan pemberian neurotransmitter atau jenis-jenis kimia lainnya merupakan tindakan pengobatan rasa nyeri. Terdapat beberapa mekanisme yang berperan dalam timbulnya sensasi nyeri pada Postherpetic neuralgia. Menurut teori Gate control, pada erupsi akut herpes zoster terjadi replikasi virus varisela zoster di serabut saraf, yang mengakibatkan terjadinya kerusakan saraf pelbagai ukuran, serabut saraf berdiameter besar berfungsi sebagai inhibitor hilang atau rusak, dan mengalami kerusakan terparah. Akibatnya

terjadi dominasi serabut saraf kecil bermielin dan tidak bermielin, sehingga transmisi impuls nyeri ke medulla spinalis meningkat.

Postherpetic neuralgia memiliki patofisiologi yang berbeda dengan nyeri herpes zoster akut. Patogenesis postherpetic akut belum sepenuhnya dimengerti, tetapi nyeri tersebut dapat berhubungan dengan erupsi akut herpes zoster disebabkan oleh replikasi jumlah virus varicella zoster yang besar dalam ganglia yang ditemukan selama masa laten. Oleh karena itu, mengakibatkan inflamasi atau kerusakan pada serabut syaraf sensoris yang berkelanjutan, hilang dan rusaknya serabut-serabut syaraf atau impuls abnormal, serabut saraf berdiameter besar yang berfungsi sebagai inhibitor hilang atau rusak dan mengalami kerusakan terparah. Akibatnya, impuls nyeri ke medulla spinalis meningkat sehingga pasien merasa nyeri yang hebat. Faktor resiko yang paling umum untuk Postherpetic neuralgia adalah usia lanjut, rasa sakit yang lebih berat ketika terjadinya zoster, ruam yang lebih parah, dan (prodrome) tanda-tanda awal yang tidak spesifik dari penyakit kulit sebelum timbulnya ruam pada kulit.

2.5.3 Gejala Klinis

Pasien dengan *postherpetic neuralgia* mengalami nyeri yang hebat menetap seperti terbakar, nyeri tajam atau menusuk hilang timbul. Hiperalgnesia, parastesi, hiperastesi, dan nyeri karena rangsangan yang biasanya tidak menimbulkan nyeri (alodinia) misalnya tersentuh pakaian. Nyeri dirasakan selama berbulan hingga bertahun setelah lesi zoster

sembuh. Hampir seluruh penderita mengalami gangguan untuk mengenali sensasi para perabaan halus dan suhu pada daerah persarafan yang terkena. Pasien dewasa tua yang menderita postherpetic neuralgia memiliki pengaruh yang sangat besar terhadap kualitas hidup. Nyeri sering dihubungkan dengan penurunan sensoris, dan terdapat hubungan antara derajat penurunan sensoris dan keparahan nyeri.

2.6 Terapi Neuropatik

Menurut *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) menyarankan terapi meliputi venlafaxin, duloxetine, amitriptilin, gabapentin, valproat, opioid (morphine sulfate, tramadole, oxycodone CR) serta topical (Argoff C, 2006). Nyeri neuropati biasanya mempunyai respon kurang baik terhadap standar penggunaan analgesik oleh *World Health Organization* (WHO), seperti obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dan opioid (Karlsten dan Gordh, 1997; NICE, 2010).

Obat antidepresan dan antiepilepsi merupakan obat lini pertama untuk mengatasi nyeri neuropatik (Cahyaningsih, 2013). Gabapentin sebagai obat antiepilepsi terbukti mempunyai efek analgesik. Gabapentin telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai terapi tambahan untuk epilepsi parsial dan manajemen *postherpetic neuralgia* (VHA, 2004).

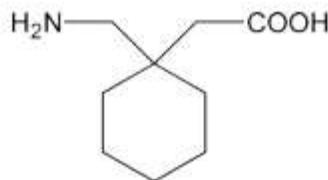
Pregabalin (PGB) adalah substansi yang secara struktural analog *gamma aminobutyric acid* (GABA) yang bersifat lipofilik namun secara fungsional tidak berhubungan dengan *neurotransmitter* GABA. Berdasarkan bukti klinis PGB

bermanfaat untuk mengobati epilepsi, gangguan psikiatri, fibromyalgia dan nyeri neuropati (Thomas Eko P, dkk , 2016).

2.6.1 Tinjauan Gabapentin

Gabapentin merupakan asam 1-(aminometil) sikloheksaneasetat, suatu obat anti kejang. Gabapentin pertama didaftarkan ke FDA pada tahun 1993. Gabapentin merupakan analog dari GABA (*Gamma Aminobutyric Acid*), suatu asam amino yang banyak terdapat di otak. Gabapentin merupakan neurotransmitter inhibitor di korteks serebral, neurotransmitter inhibitor berguna untuk memblokir aktivitas otak yang berlebihan.

Mekanisme gabapentin sebagai antikejang dan psikotropik masih belum sepenuhnya dipahami. Studi preklinik memperlihatkan gabapentin meningkatkan kadar GABA di otak dan intraseluler. Penelitian invitro juga menunjukkan bahwa gabapentin meningkatkan aktivitas dari *glutamic acid decarboxylase*, enzim yang merubah glutamat menjadi GABA. Selain itu, gabapentin juga menghambat GABA-transaminase, enzim utama yang bertanggung jawab memetabolisme GABA. Gabapentin juga dilaporkan meningkatkan kadar serotonin pada orang sehat (Schatzberg dan Nemeroff, 2009).



Gambar 2.1 Struktur Kimia Gabapentin(Najwa, 2016)

Gabapentin merupakan salah satu dari obat antiepilepsi generasi terbaru (Papagallo, 2003), yang menunjukkan manfaat terhadap nyeri neuropatik (Backonja *et al.*, 1998). Kelas terapi yang utama yaitu digunakan sebagai antikonvulsan (Cahyaningsih, 2013). Pada bulan Maret tahun 2000, antiepilepsi gabapentin menjadi obat pertama yang terdaftar di Inggris sebagai obat untuk terapi semua nyeri neurotropik, hal ini didasarkan adanya banyak bukti dari *randomised trials* untuk nyeri neuropatik yaitu neuropati diabetik dan neuropatik paska herpes (Serpell, 2002).

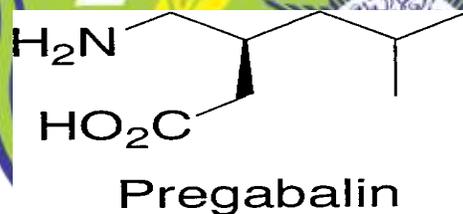
Mekanisme gabapentin sebagai anti nyeri melibatkan $\alpha 2\delta$ -1 yakni sebuah subunit kanal kalsium yang sensitive voltase, dimana target utama dan pengikatan spesifik subunit ini dapat menghasilkan aksi yang bertanggung jawab untuk menurunkan nyeri. Pengikatan pada subunit $\alpha 2\delta$ -1 menghambat cedera saraf dimana dapat menginduksi transfer $\alpha 1$ *pore forming units* kanal kalsium dari sitoplasma ke membran plasma di terminal presinaptik *dorsal root ganglion* (DRG) dan syaraf *dorsal horn*. Gabapentin juga telah terbukti memodulasi target lainnya termasuk reseptor NMDA, protein kinase C dan sitokin inflamasi. Hal ini dapat berefek pada daerah supraspinal untuk merangsang noradrenalin yang memediasi penurunan penghambatan, yang memberikan kontribusi sebagai anti-hipersensitivitas pada nyeri neuropatik (A. Kukkar *et al.*, 2013).

Efek samping gabapentin yang bisa muncul seperti sedasi, mulut kering, pusing, hipotensi postural, ataxia, konstipasi, letargi, edema, sakit kepala,

pruritis, rasa yang tidak nyaman, diare, mual, pandangan kabur dan lainnya (Morello, 1999). Penggunaan gabapentin pada nyeri neuropatik secara signifikan mengurangi 50% rasa nyeri dibandingkan dengan pasien yang menerima placebo (NICE, 2010). Gabapentin mempunyai *drug pregnancy category* kelas C (Cahyaningsih, 2013).

2.6.2 Tinjauan Pregabalin

Pregabalin, secara farmakologi merupakan bentuk aktif *Senantiomer of 3-aminomethyl-5-methyl-hexanoic acid* seperti yang terlihat pada gambar 7 di bawah ini, memiliki efek analgesik selain antikonvulsan (Frampton dan Scott, 2004).



Gambar 2.2 Struktur Kimia Pregabalin

Dikutip dari: Frampton, J., and Scott, L. 2004. Pregabalin in the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Drugs*; 24: 2813 – 2820

Pregabalin adalah molekul sintetik baru dan turunan dari penghambatan neurotransmitter GABA. Pregabalin memiliki efek analgesik, antikonvulsan, anti ansietas, serta memodulasi tidur. Pregabalin mengikat subunit $\alpha 2\delta$, menghasilkan penurunan pelepasan beberapa neurotransmitter,

termasuk glutamat, noradrenalin, serotonin, dopamin, dan substansi P (Gajraj, 2007).

Melalui persetujuan Komisi Eropa pada bulan Juli 2007 menyetujui penggunaan pregabalin di semua negara anggota Uni Eropa untuk pengobatan nyeri neuropatik perifer dan sebagai terapi tambahan untuk kejang parsial pada pasien dengan epilepsi. Persetujuan ini didasarkan pada Hasil dari 10 studi percobaan yang melibatkan lebih dari 9000 pasien. Pada bulan Desember 2004, Food and Drug Administration menyetujui penggunaan pregabalin untuk pengobatan nyeri neuropatik yang berhubungan dengan neuropati diabetika dan post herpetic neuralgia (Gajraj, 2007).

Absorpsi pregabalin tidak mengalami saturasi, menghasilkan profil farmakokinetik linear. Pada orang yang sehat, pregabalin cepat di absorpsi dan konsentrasinya dalam darah mencapai puncak dalam waktu 1 jam. Rata – rata bioavailibilitas pregabalin melebihi 90% dan tidak tergantung pada dosis, sehingga dapat menghasilkan respon yang lebih dapat diprediksi. Waktu paruh pregabalin berkisar antara 5,5 sampai 6,7 jam (Gajraj, 2007).

Mekanisme kerja dari pregabalin belum sepenuhnya dimengerti, tetapi diyakini memiliki sifat farmakologis yang sama dengan gabapentin, dimana berikatan dengan subunit $\alpha 2\delta$ dari VGCC yang tersebar luas baik di sistem saraf perifer maupun sentral, sehingga terjadi penurunan dari pelepasan neurotransmitter dan hipereksitabilitas pada neuron. Pregabalin memiliki daya

ikat enam kali lebih kuat dibandingkan dengan gabapentin terhadap subunit $\alpha 2\delta$ (Gajraj, 2007).

Dosis yang dianjurkan dari pregabalin adalah 75-150 mg dua kali per hari atau 50-100 mg 3 kali sehari pada pasien dengan creatinin clearance setidaknya 60 mL / menit. Dosis biasanya dimulai pada 75 mg sekali atau dua kali sehari dan dapat ditingkatkan sampai 300 mg / hari dalam 1 minggu berdasarkan efikasi dan derajat tolerabilitas. Dosis dapat ditingkatkan hingga 600 mg sehari setelah 2 – 4 minggu. Pasien dengan nyeri pasca stroke mungkin lebih rentan terhadap obat daripada populasi pasien lainnya. Untuk itu disarankan pada beberapa pasien untuk memulai dengan dosis pregabalin rendah 25 mg dan meningkatkan perlahan. Dosis tersebut harus disesuaikan untuk pasien dengan gangguan ginjal (Gajraj, 2007).

2.7 Penilaian Kualitas Hidup

World Health Organization mendefinisikan kualitas hidup sebagai persepsi individual tentang keberadaannya di kehidupan dalam konteks budaya dan sistem nilai dimana dia hidup dan dalam hubungannya dengan tujuan, harapan, norma-norma dan perhatiannya. Jadi kualitas hidup bersifat multidimensional meliputi berbagai sisi kehidupan seseorang mulai dari segi kesehatan fisik, kondisi psikologis, kepercayaan pribadi dan hubungan sosial untuk berinteraksi dengan lingkungannya. Kualitas hidup juga diartikan sebagai fungsi fisik dan sosial serta kesejahteraan fisik dan mental. Hal ini termasuk unsur kognitif dan komponen emosional (Rubin dan Peyrot, 1999). Kualitas hidup

digunakan dalam dua hal, kualitas hidup secara umum dan kualitas hidup terkait kesehatan (*Health-Related Quality of Life*) meliputi aspek fisik, psikologis dan sosial dari bidang kesehatan yang dipengaruhi oleh pengalaman pribadi seseorang, kepercayaan, harapan serta persepsi. Parameter subyektif ini dapat diukur secara obyektif dengan menggunakan kuesioner yang reliable, konsisten dan sah (Testa & Simonson, 1996).

Faktor-faktor yang mempengaruhi kualitas hidup menurut beberapa ahli adalah :

a. Umur

Sejalan dengan bertambahnya umur, setiap manusia akan menjadi tua. Menua berarti mengalami berbagai macam perubahan, baik perubahan fisik maupun psikososial. Meningkatnya umur dapat mempengaruhi kualitas fisik seseorang sehingga kualitas hidupnya menurun (Demura, 2003).

b. Jenis kelamin

Dewasa ini dari berbagai laporan rata-rata angka harapan hidup telah meningkat yaitu lebih dari 70 tahun untuk laki-laki dan lebih dari 80 tahun untuk wanita (Demura, 2003).

c. Status nutrisi

Status nutrisi sangat berpengaruh terhadap *outcome* berbagai penyakit. Perubahan status gizi berengaruh terhadap penurunan berbagai fungsi organ di usia lanjut (Darmojo, 2001).

d. Terapi



Obat dengan resep dan obat yang dijual bebas merupakan suatu pengeluaran utama bagi pasien usia lanjut. Penggunaan berbagai macam obat dapat merusak kualitas hidup kecuali jika pemberi layanan kesehatan memantau semua obat yang digunakan pasien (Demura, 2003).

e. Dukungan sosial

Pengurangan rasa cemas, rasa tidak berdaya, dan putus asa dapat meningkatkan status kesehatan. Meningkatnya status kesehatan akan meningkatkan kualitas hidup individu (Cohen, 2002). Dukungan sosial atau keluarga sangat diperlukan untuk mencapai kondisi tersebut.

Definisi kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan dapat diartikan sebagai respon emosi dari penderita terhadap aktivitas sosial, emosional, pekerjaan dan hubungan antar keluarga, rasa senang atau bahagia, adanya kesesuaian antara harapan dan kenyataan yang ada, adanya kepuasan dalam melakukan fungsi fisik, sosial dan emosional serta kemampuan mengadakan sosialisasi dengan orang lain. Selain itu juga merupakan konsep multidimensi terhadap kesejahteraan manusia yang meliputi status psikologi, sosial dan status fisik kesehatannya (Palaian dkk, 2005).

Kualitas hidup berbeda dengan status fungsional, dalam hal kualitas hidup mencakup evaluasi subyektif tentang dampak dari penyakit dan pengobatannya dalam hubungannya dengan tujuan, nilai dan pengharapan seseorang, sedangkan status fungsional memberikan suatu penilaian obyektif dari kemampuan fisik dan emosional pasien. Secara umum terdapat 5 bidang 30 (domains) yang dipakai

untuk mengukur kualitas hidup berdasarkan kuesioner yang dikembangkan oleh WHO (*World Health Organization*), bidang tersebut adalah kesehatan fisik, kesehatan psikologik, keleluasaan aktivitas, hubungan sosial dan lingkungan (Palaian, 2005).

Salah satu kuisoner untuk menilai kualitas hidup adalah formulir *Erupean Quality of Life-5 Dimensions*(EQ-5D) yang dikeluarkan oleh EuroQol dari Inggris. Kuisoner ini telah digunakan dibanyak Negara termasuk Indonesia, dan dapat digunakan diberbagai populasi termasuk pada usia lanjut (Anissa, 2013).EQ-5D telah banyak diterjemahkan dan validasi di beberapa Negara untuk mengukur kualitas hidup pada pasien dengan berbagai penyakit, misalnya di Inggris pada pasien kanker paru (Pickar *et al.*, 2007), Pasien dengan stroke, nyeri tulang belakang, investigasi Koloposkopi (Whynes, 2013), dan di Indonesia padausia lanjut (Setiati, 2010; Anisa, 2013). Validitas menunjukkan seberapa nyata suatu pengujian mengukur apa yang seharusnya diukur (Hartono, 2014). Rehabilitas ialah indeks yang menunjukkan sejauh mana alat pengukur dapat dipercaya atau diandalkan. Hal ini berarti menunjukkan sejauh mana hasil pengukuran itu tetap konstan atau tetap bila dilakukan pengukuran pengukurandua kali atau lebih terhadap gejala yang sama, dengan menggunakan alat ukur yang sama (Notoatmodjo, 2012). Hasil penelitian Andriana Sari *et al.*, (2015), uji rehabilitas menunjukkan nilai *Cronbach Alpha coefficient* $\geq 0,70$ yaitu 0,718 artinya kuisoner EQ-5D versi Indonesia reliabel. Uji validitas setiap dimensi menunjukkan *pearson correlation coefficient* $\geq 0,30$ artinya kuisoner

versi Indonesia valid. Instrumen kuisioner EQ-5D versi Indonesia merupakan instrumen yang valid dan *reliable* untuk mengukur kualitas hidup pasien hipertensi di puskesmas kotagede II Yogyakarta.

EQ-5D dibagi menjadi 2 yaitu EQ-5D-3L dan EQ VAS. EQ-5D-3L merupakan system deskriptif terdiri dari 5 dimensi yaitu mobilitas, perawatan diri, kegiatan biasa, nyeri / tidak nyaman dan kecemasan/depresi. Setiap dimensi memiliki 3 tingkatan yaitu tidak ada masalah, beberapa masalah, masalah yang ekstrim. Responden diminta untuk menunjukkan status kesehatannya dengan mencentang atau tanda silang di dalam kotak terhadap pertanyaan yang paling tepat di masing-masing 5 dimensi. EQ VAS mencatat kesehatan diri dinilai responden pada skala analog visual vertikal dimana titik akhir di beri tanda kondisi kesehatan terbaik yang bisa dibayangkan dan kondisi kesehatan terburuk yang bisa dibayangkan. Informasi ini dapat digunakan sebagai ukuran kuantitatif hasil kesehatan sebagaimana dinilai oleh responden individu (*EQ-5D-3L User Guide*, 2015).

2.8 Profil Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB

2.8.1 Sejarah Rumah Sakit

Surat Keputusan Gubernur Kepala Daerah Tingkat I Nusa Tenggara Barat No.448/Pem.47/5/151 tanggal 5 November 1969 mengubah status Rumah Sakit Umum Mataram yang dikelola Pemerintah Kabupaten Lombok Barat menjadi milik dan dikelola Pemerintah Daerah Provinsi Nusa Tenggara Barat dan disebut Rumah sakit Umum Provinsi Nusa Tenggara Barat, Hal ini berjalan sampai

sekarang namun lebih dikenal dengan nama "Rumah Sakit Umum Provinsi NTB. Tahun 2005 RSU Mataram berubah tipe dari tipe B menjadi tipe B Pendidikan sesuai SK Menkes No.13/Menkes/SK/1/2006 RSU Mataram menjadi RSUD Mataram.

Ditahun 2007 telah dimulai peletakan batu pertama pembangunan relokasi RSUP NTB secara bertahap di Kelurahan Dasan Cermen Kota Mataram dengan luas area 122.416 m² dengan kapasitas tempat tidur 500 tempat tidur. Total tempat tidur nantinya akan menjadi 786 tempat tidur. Pada saat yang sama dicanangkan oleh Gubernur bahwa RSUP NTB yang lama akan menjadi Rumah Sakit khusus ibu dan anak dibawah kestauan RSUP NTB. Pada Tahun anggaran 2011 RSUP NTB menerapkan Pola Pengelolaan Keuangan badan Layanan Umum Daerah (PPK-BLUD).

2.8.2 Visi & Misi

Visi

Menjadi Rumah Sakit Rujukan yang Unggul dalam Pelayanan Pendidikan & Penelitian di Indonesia Timur

Misi

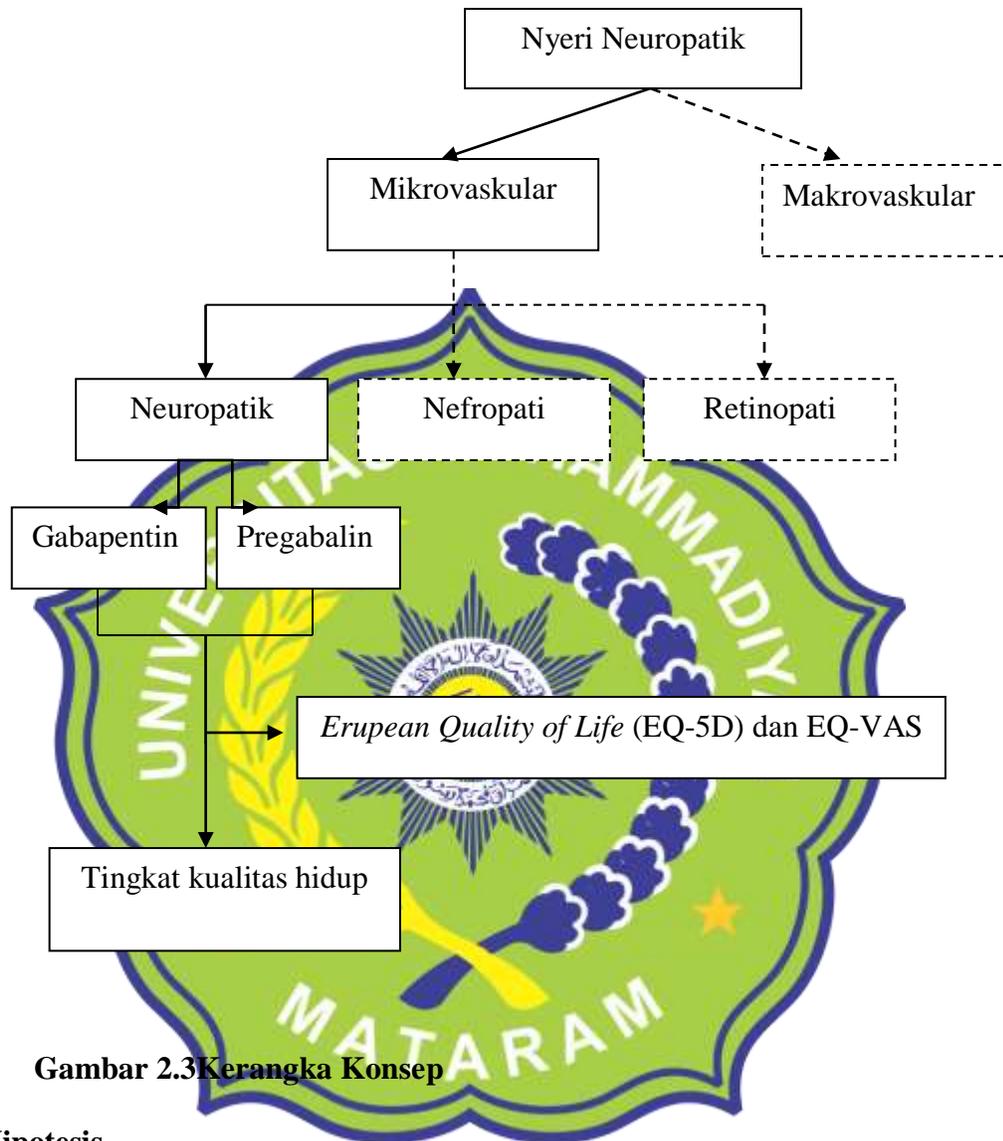
1. Meningkatkan kelancaran dan ketepatan pelayanan kedokteran yang Profesional selaras dengan perkembangan Ilmu Pengetahuan dan teknologi kedokteran.
2. Meningkatkan kelancaran dan kemudahan pelayanan asuhan keperawatan yang komprehensif.



3. Mendorong kelancaran dan ketertiban administrasi ketatausahaan yang paripurna.
4. Mengoptimalkan kemampuan dan kemandirian pengelolaan keuangan.
5. Memantapkan keterpaduan dan keseimbangan perencanaan Program.
6. Mengembangkan ketersediaan, kemampuan dan keterampilan tenaga Medis/Non Medis.
7. Meningkatkan ketersediaan dan keakuratan data hasil penelitian.



2.9 Kerangka Konsep



Gambar 2.3 Kerangka Konsep

2.10 Hipotesis

H_0 : Terdapat perbedaan yang signifikan dalam penggunaan gabapentin dibandingkan dengan pregabalin terhadap kualitas hidup pasien neuropatik di Poli Saraf RSUDP NTB.

H₁: Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam penggunaan gabapentin dibandingkan dengan pregabalin terhadap kualitas hidup pasien neuropatik di Poli Saraf RSUDP NTB.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian yang bersifat Observasional Analitik dengan menggunakan metode *cross sectional*. Observasional Analitik digunakan untuk mengetahui hubungan sebab akibat antara dua variable secara observasional, dimana bentuk hubungan dapat: perbedaan, hubungan atau pengaruh (Nasution, 2004). yang bertujuan untuk mengukur tingkat kualitas hidup pasien dengan kuisioner EQ-5D-3L dan EQ-VAS.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Poli Syaraf Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juli-Agustus 2019.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien Neuropatik di Poli Syaraf Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB yang mengalami nyeri neuropatik. Populasi terjangkau pada penelitian ini seluruh pasien neuropatik pada periode Juli-Agustus tahun 2019 yang kemudian didapatkan sampel sesuai yang dibutuhkan .

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel pada penelitian ini adalah semua pasien yang mengalami nyeri neuropatik di Poli Syaraf Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB pada periode juli sampai agustus tahun 2019 sesuai yang dibutuhkan peneliti yang termasuk kriteria inklusi dan eksklusi.

3.3.3 Kriteria Inklusi

1. Pasien BPJS dan Umum dengan diagnosa nyeri neuropatik
2. Pasien pria dan wanita yang berusia >18 tahun
3. Pasien yang mendapatkan terapi gabapentin dan pregabalin
4. Pasien lama yang mendapatkan terapi gabapentin namun telah melalui periode *washing out*.
5. Pasien lama yang mendapatkan terapi pregabalin namun telah melalui periode *washing out*.

3.3.4 Kriteria Eksklusi

1. Pasien dalam kondisi hamil
2. Pasien dengan kondisi tuna rungu, tuna netra dan buta huruf
3. Pasien menolak menandatangani *informed consent*

3.3.5 Teknik Pengambilan Sampling

Penelitian ini menggunakan teknik perposive sampling yaitu subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi di masukan ke dalam penelitian, dan dimana jumlah subjek dari bulan juli-agustus merupakan total sampling yang akan di gunakan sebagai sampel penelitian.

3.4 Variabel Penelitian

3.2.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah pemberian terapi obat gabapentin dan pemberian terapi obat pregabalin.

3.2.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah tingkat kualitas hidup pasien.

3.5 Definisi Oprasional

Tabel 3.1 Defini Oprasional

No	Variabel	Defini Oprasional	Cara Mengukur	Hasil Data	Skala
1	Independent Terapi Gabapentin Terapi Pregabalin	1. Penggunaangabapentin adalah pasien yang menerima terapi gabapentin dengan dosis 300 mg yang di konsumsi 2 kali sehari. 2. Penggunaan pregabalin adalah pasien yang menerima terapi pregabalin dengan dosis 100 mg yang di konsumsi 3 kali sehari.	Membaca Resep	Gabapentin dan Pregabalin	Nominal
2	Dependent Kualitas Hidup	Kualitas hidup merupakan tingkat kualitas hidup pasien pada saat wawancara yang biasanya dapat dilihat dari fungsi fisik, sosial, emosional dan kualitas tidur nyeri neuropatik.	EQ-5D-3L dan EQ-VAS.	Data Angka dengan Uji SPSS	Interval

3.6 Instrumen Penelitian

Instrument pada penelitian kuisioner EQ-5D-3L dan EQ VAS yang digunakan untuk mengukur tingkat kualitas hidup pasien.

3.7 Tahap Penelitian

3.2.1 Tahap Persiapan

Tahapan ini meliputi pengurusan surat ijin penelitian di rumah sakit sebagai tempat penelitian serta persiapan lembar pencatatan data pasien dan kuisioner.

3.2.2 Tahap Pelaksanaan

1. Responden akan mendapatkan penjelasan mengenai tujuan penelitian, kuisioner kualitas hidup. Bila responden bersedia maka akan di berikan lembar *informed consent* dan mendatanganinya.
2. Diberikan kuisioner *Erupean Quality of Life-5 Dimensions 3 levels*(EQ-5D-3L) dan EQ VAS untuk mengukur kualitas hidup pasien
3. Tahap Pengolahan dan analisis data

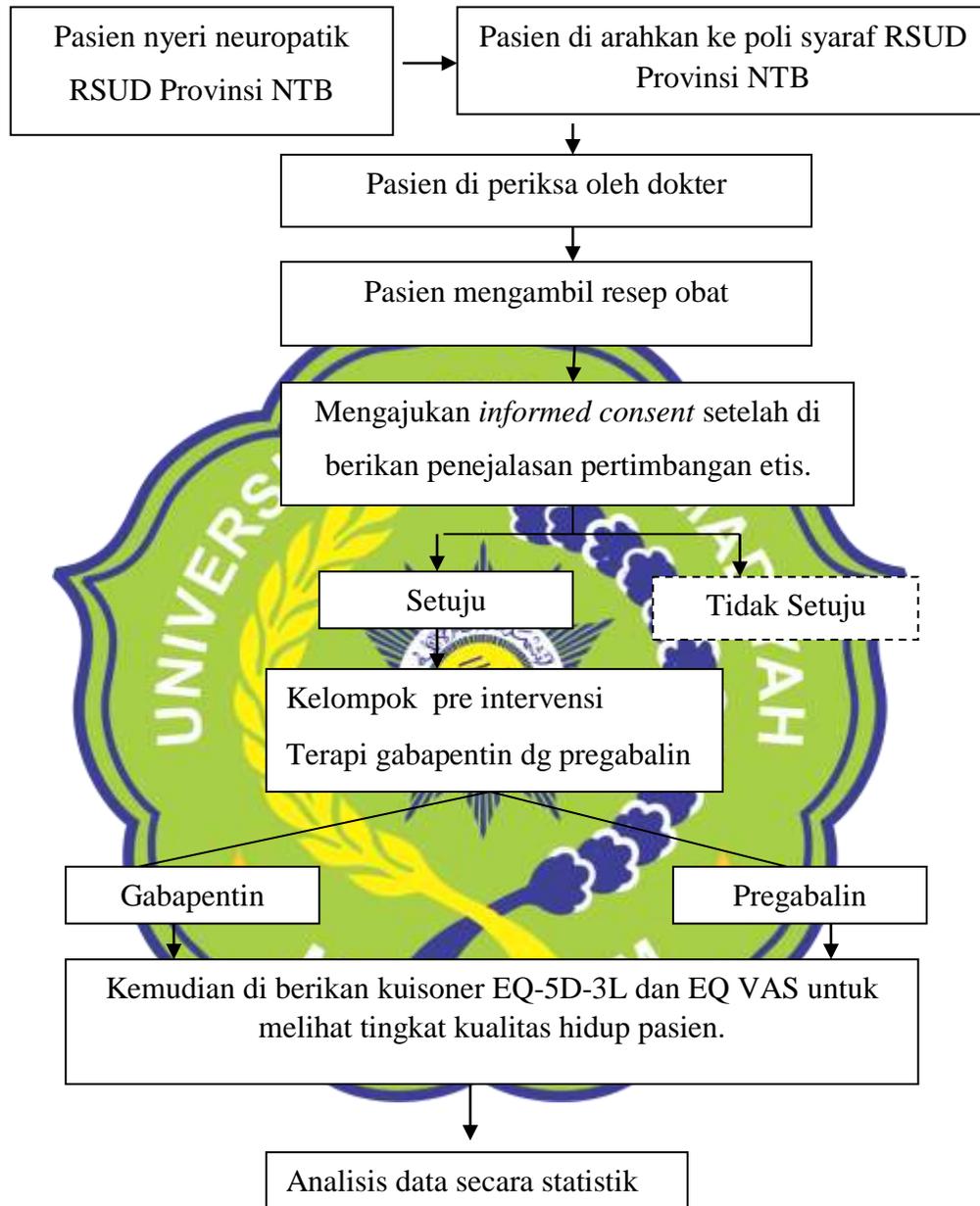
Analisis statistik dan pengolahan data dilakukan pada EQ VAS dan EQ-5D-3L menggunakan program SPSS versi 16.0. Analisis statistik dilakukan dengan cara sebagai berikut :

1. Uji Normalitas digunakan One-Sample Kolmogorov-Smirnov untuk menentukan data yang telah dikumpulkan berdistribusi normal atau tidak.

2. Jika Data Terdistribusi Normal menggunakan Uji Independent T-tset untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan mean(rata-rata) dua kelompok data yang independen atau tidak terkait. Penggunaan gabapentin dengan pregabalin pada tingkat kualitas hidup pasien neuropatik.
3. Jika data tidak terdistribusi Normal menggunakan Maan Whitney U test untuk mengetahui perbedaan median 2 kwlompok bebas apanila skala data variabel terikatnya adalah ordinal atau interval/ratio tetapi tidak terdistribusi normal. Penggunaan gabapentin dengan pregabalin pada tingkat kualitas hidup pasien neuropatik.



3.8 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian