

**PERBANDINGAN PENGGUNAAN GABAPENTIN DAN AMITRIPTILIN
SEBAGAI TERAPI NYERI TERHADAP EFEK TERAPI PADA
PASIEN *HERNIATED NUCLEUS PULPOSUS*
RAWAT JALAN DI POLI SARAF RUMAH SAKIT JOGJA**

TESIS

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
Mencapai derajat *Master of Science* (M.Sc)

Magister Farmasi Klinik



Oleh :

Indriastuti Cahyaningsih

11/323529/PFA/1103

Kepada
PROGRAM PASCASARJANA
PROGRAM STUDI ILMU FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS GADJAH MADA
YOGYAKARTA
2013

Tesis

**PERBANDINGAN PENGGUNAAN GABAPENTIN
DAN AMITRIPTILIN SEBAGAI TERAPI NYERI
TERHADAP EFEK TERAPI DAN KUALITAS HIDUP
PASIEN *HERNIATED NUCLEUS PULPOSUS* RAWAT JALAN
DI POLI SARAF RUMAH SAKIT JOGJA**

dipersiapkan dan disusun oleh

INDRIASTUTI CAHYANINGSIH

11/323529/PFA/01103

telah dipertahankan di depan Tim Penguji pada tanggal 20 Desember 2013

Pembimbing Utama

Dr. dr. Rina Handayani, M.Kes.

Pembimbing Pendamping

dr. Setyaningsih, Sp.S.

Mengetahui:

Fakultas Farmasi
Universitas Gadjah Mada
Dekan



Prof. Dr. Sibagus Wahyuono, M.Sc., Apt.

Tim Penguji:

Ketua: Prof. Zullies Ikawati, Ph.D., Apt.

Anggota:

1. Dr. Tri Murti Andayani, Sp.FRS., Apt.

2. Dr. dr. Rina Handayani, M.Kes.

3. dr. Setyaningsih, Sp.S.

1.

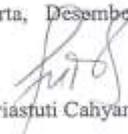
2.

3.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang sepengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, Desember 2013


Indriastuti Cahyaningsih

KATA PENGANTAR



Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan segala rahmat dan Hidayah-Nya, kemudahan, kekuatan dan petunjuk kepada penulis sehingga penyusunan tesis dengan judul “ **Perbandingan Penggunaan Gabapentin dan Amitriptilin sebagai Terapi Nyeri terhadap Efek Terapi dan Kualitas Hidup Pasien *Herniated Nucleus Pulposus* Rawat Jalan di Poli Saraf Rumah Sakit Jogja** “ dapat terselesaikan.

Tesis ini disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat master pada Program Studi Ilmu Farmasi, Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Dalam penulisan tesis ini tidaklah lepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karenanya dengan kerendahan hati penulis mengucapkan terima kasih yang tiada terkira kepada :

1. Dr.dr Rina Handayani, M.Kes. selaku dosen pembimbing I atas segala saran dan bimbingannya.
2. dr. Setyaningsih, Sp.S. selaku pembimbing II terima kasih atas segala bantuannya dalam membimbing penelitian ini dengan penuh kesabaran.
3. Prof. Zullies Ikawati, Ph.D., Apt. selaku dosen penguji atas saran-saran yang membangun sehingga tesis ini dapat tersusun dengan lebih baik.
4. Dr. Tri Murti Andayani, Sp.FRS., Apt selaku dosen penguji atas masukan dan bimbingannya.

5. Segenap staff Rumah Sakit Jogja terutama bagian diklat, dan poli syaraf (terutama Bu Sumini) yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.
6. Rektor, Wakil Rektor I, Wakil Rektor II, Staff Biro Akademik dan Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta atas dukungan moril dan materiil.
7. Seluruh civitas akademika Prodi Farmasi Universitas Muhammadiyah Yogyakarta atas dukungan dan kesempatan yang diberikan dalam penyelesaian studi lanjut ini.
8. Ibu, bapak, kakak-adik , suamiku dan putri cantikku “Khaida” atas segala doa dan dukungannya. Sungguh bahagia memiliki kalian semua.
9. Seluruh staff dan karyawan Fakultas Farmasi UGM atas segala bantuannya.
10. Semua pihak yang telah memberikan dukungan, bantuan dan dorongan kepada penulis yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Dengan segala keterbatasan yang ada penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun sehingga tesis ini dapat disempurnakan di masa yang akan datang. Akhir kata penulis berharap semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Yogyakarta, Desember 2013

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan	ii
Pernyataan	iii
Kata Pengantar	iv
Daftar Isi	vi
Daftar Tabel.....	viii
Daftar Gambar	ix
Daftar Lampiran	x
Daftar Singkatan	xiv
Intisari	xv
<i>Abstract</i>	xvi
Bab I Pendahuluan	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	6
E. Keaslian Penelitian.....	6
Bab II Tinjauan Pustaka	
A. Nyeri Neuropatik.....	8
B. <i>Herniated Nucleus Pulposus</i>	9
C. Nyeri <i>Herniated Nucleus Pulposus</i>	12
D. Kualitas Hidup	13
E. Amitriptilin.....	16
F. Gabapentin	17
G. <i>Visual Analog Scale (VAS)</i>	19
H. <i>Brief Pain Inventory (BPI)</i>	20
I. Kerangka Konsep	21
J. Landasan Teori.....	21
K. Hipotesis	23

Bab III Metode Penelitian	
A. Jenis dan Rancangan Penelitian	24
B. Bahan dan Materi Penelitian	24
C. Tempat dan Waktu Penelitian	25
D. Subjek Penelitian	25
E. Jumlah Sampel Penelitian	27
F. Variabel Penelitian	27
G. Definisi Operasional Penelitian.....	28
H. Jalannya Penelitian	30
I. Pengolahan dan Analisis Data	31
Bab IV Hasil dan Pembahasan	
A. Karakteristik Subyek Penelitian	33
B. Karakteristik Nyeri	39
C. Analisis Intensitas Nyeri Dengan <i>Visual Analog Scale</i>	42
D. Pengukuran Kualitas Hidup	49
E. Monitoring Efek Samping	53
F. Keterbatasan Penelitian	56
Bab V Kesimpulan dan Saran	
A. Kesimpulan	57
B. Saran	57
Daftar Pustaka	59
Lampiran	64
Ringkasan Penelitian	103
<i>Summary</i>	104
Naskah Publikasi	105

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Terapi Farmakologi untuk Nyeri Neuropati Perifer	11
Tabel 2.	Hasil Uji Signifikansi Karakteristik Pasien Yang Diterapi Dengan Gabapentin dan Amitriptilin	38
Tabel 3.	Deskripsi Karakteristik Nyeri Pasien yang Diterapi Dengan Gabapentin dan Amitriptilin	39
Tabel 4.	Deskripsi Lokasi Nyeri Pasien yang Diterapi Dengan Gabapentin dan Amitriptilin	40
Tabel 5.	Hasil Analisis Perbandingan Rerata Nilai VAS Minggu ke 0,2 dan 4 Pada Kelompok Pasien yang Diterapi Dengan Gabapentin	43
Tabel 6.	Hasil Analisis Perbandingan Rerata Nilai VAS Minggu ke 0,2 dan 4 Pada Kelompok Pasien yang Diterapi Dengan Amitriptilin	46
Tabel 7.	Hasil Uji Perbandingan Rerata Penurunan Nilai VAS Kelompok Pasien yang Diterapi Dengan Gabapentin dan Amitriptilin	48
Tabel 8.	Perbandingan Rerata Penurunan Nilai BPI Kelompok Pasien yang Diterapi Dengan Gabapentin dan Amitriptilin	51
Tabel 9.	Hasil Analisis Perbandingan Rerata Penurunan Nilai BPI Kelompok Pasien yang Diterapi Dengan Gabapentin dan Amitriptilin	48
Tabel 10.	Efek Samping yang Muncul Pada Pasien yang Diterapi Dengan Gabapentin dan Amitriptilin	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Perbandingan <i>Disc</i> Normal dan <i>Herniated Nucleus Pulposus</i>	10
Gambar 2.	Mekanisme Aksi Amitriptilin	16
Gambar 3.	<i>Visual Analog Scale</i>	19
Gambar 4.	Kerangka Konsep	21
Gambar 5.	Deskripsi Pasien Berdasarkan Usia Yang Diterapi Dengan Gabapentin (A), dan Amitriptilin (B).....	34
Gambar 6.	Deskripsi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin Yang Diterapi Dengan Gabapentin (A), dan Amitriptilin (B)	35
Gambar 7.	Deskripsi Pasien Berdasarkan Pendidikan Terakhir Yang Diterapi Dengan Gabapentin (A), dan Amitriptilin (B).....	37
Gambar 8.	Deskripsi Pasien Berdasarkan Pekerjaan Yang Diterapi Dengan Gabapentin (A), dan Amitriptilin (B).....	37
Gambar 9.	Distribusi Dermatome dari Akar Saraf Lumbal	42
Gambar 10.	Diagram Rerata Penurunan Nilai VAS Kelompok Pasien yang Diterapi Dengan Gabapentin.....	44
Gambar 11.	Diagram Rerata Penurunan Nilai VAS Kelompok Pasien yang Diterapi Dengan Amitriptilin.....	46
Gambar 12.	Diagram Perbandingan Rerata Penurunan Nilai VAS Kelompok Pasien yang Diterapi Dengan Gabapentin dan Amitriptilin	48

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Lembar Penjelasan Kepada Calon Subyek Penelitian	64
Lampiran 2.	Lembar Persetujuan Keikutsertaan Dalam Penelitian	67
Lampiran 3.	Kuesioner Penelitian	68
Lampiran 4.	Rekapitulasi Data Karakteristik Pasien, Nyeri dan Monitoring Efek Samping	73
Lampiran 5.	Rekapitulasi Intensitas Nyeri Responden Menggunakan <i>Visual Analog Scale</i>	78
Lampiran 6.	Rekapitulasi Nilai Kualitas Hidup Responden Menggunakan <i>Brief Pain Inventory</i>	80
Lampiran 7.	Hasil Uji Statistika	
	A. Hasil Uji Normalitas Kelompok Pasien yang Diterapi Dengan Gabapentin.....	82
	B. Hasil Uji Normalitas Kelompok Pasien yang Diterapi Dengan Kelompok Amiriptilin.....	82
	C. <i>Crosstab</i> Hubungan Obat dan Jenis Kelamin Pasien	82
	D. Hasil Uji <i>Chi-Square</i> Hubungan Obat dan Jenis Kelamin Pasien.....	83
	E. <i>Crosstab</i> Hubungan Obat dan Usia Pasien	83
	F. Hasil Uji <i>Chi-Square</i> Hubungan Obat dan Usia Pasien	83
	G. <i>Crosstab</i> Hubungan Obat dan Pekerjaan Pasien	84
	H. Hasil Uji <i>Chi-Square</i> Hubungan Obat dan Pekerjaan Pasien.....	84
	I. <i>Crosstab</i> Hubungan Obat dan Pendidikan Terakhir Pasien	84
	J. Hasil Uji <i>Chi-Square</i> Hubungan Obat dan dan Pendidikan Terakhir Pasien.....	85
	K. Hasil Uji <i>One Way ANOVA</i> Nilai <i>Visual Analog Scale</i> Kelompok Gabapentin Minggu ke-0,2 dan 4	85

L. Hasil Uji <i>Tuckey</i> ANOVA Nilai <i>Visual Analog Scale</i> Kelompok Gabapentin Minggu ke-0,2 dan 4.....	86
M. Hasil Uji <i>One Way</i> ANOVA Nilai <i>Visual Analog Scale</i> Kelompok Amitriptilin Minggu ke-0,2 dan 4	86
N. Hasil Uji <i>Tuckey</i> ANOVA Nilai <i>Visual Analog Scale</i> Kelompok Amitriptilin Minggu ke-0,2 dan 4	87
O. Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> Perbandingan Nilai <i>Visual Analog Scale</i> Kelompok Gabapentin dan Amitriptilin Minggu ke-0 dan Minggu ke-2	87
P. Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> Perbandingan Nilai <i>Visual Analog Scale</i> Kelompok Gabapentin dan Amitriptilin Minggu ke-0 dengan Minggu ke-4	88
Q. Hasil Uji <i>Paired Sample t Test</i> Nilai Kualitas Hidup Kelompok Gabapentin Poin Aktivitas sehari-hari	88
R. Hasil Uji <i>Paired Sample t Test</i> Nilai Kualitas Hidup Kelompok Gabapentin Poin Suasana Hati	89
S. Hasil Uji <i>Paired Sample t Test</i> Nilai Kualitas Hidup Kelompok Gabapentin Poin Kemampuan Berjalan.....	89
T. Hasil Uji <i>Paired Sample t Test</i> Nilai Kualitas Hidup Kelompok Gabapentin Poin Pekerjaan	90
U. Hasil Uji <i>Paired Sample t Test</i> Nilai Kualitas Hidup Kelompok Gabapentin Poin Hubungan Dengan Orang Lain	90
V. Hasil Uji <i>Paired Sample t Test</i> Nilai Kualitas Hidup Kelompok Gabapentin Poin Tidur.....	91
W. Hasil Uji <i>Paired Sample t Test</i> Nilai Kualitas Hidup Kelompok Gabapentin Poin Menikmati Hidup.....	91
X. Hasil Uji <i>Paired Sample t Test</i> Nilai Kualitas Hidup Total Kelompok Gabapentin Minggu ke-0 dan Minggu ke-4.....	92
Y. Hasil Uji <i>Paired Sample t Test</i> Nilai Kualitas Hidup Kelompok Amitriptilin Poin Aktivitas sehari-hari.....	92

Z.	Hasil Uji <i>Paired Sample t Test</i> Nilai Kualitas Hidup Kelompok Amitriptilin Poin Suasana Hati.....	93
AA.	Hasil Uji <i>Paired Sample t Test</i> Nilai Kualitas Hidup Kelompok Amitriptilin Poin Kemampuan Berjalan	93
BB.	Hasil Uji <i>Paired Sample t Test</i> Nilai Kualitas Hidup Kelompok Amitriptilin Poin Pekerjaan	93
CC.	Hasil Uji <i>Paired Sample t Test</i> Nilai Kualitas Hidup Kelompok Amitriptilin Poin Hubungan Dengan Orang Lain.....	94
DD.	Hasil Uji <i>Paired Sample t Test</i> Nilai Kualitas Hidup Kelompok Amitriptilin Poin Tidur.....	94
EE.	Hasil Uji <i>Paired Sample t Test</i> Nilai Kualitas Hidup Kelompok Amitriptilin Poin Menikmati Hidup.....	95
FF.	Hasil Uji <i>Paired Sample t Test</i> Nilai Kualitas Hidup Total Kelompok Amitriptilin	95
GG.	Hasil Uji Normalitas Perbandingan VAS dan Kualitas Hidup Kelompok Gabapentin dan Amitriptilin.....	96
HH.	Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> Perbandingan Nilai Kualitas Hidup Kelompok Gabapentin dan Amitriptilin Poin Aktivitas Sehari-hari	96
II.	Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> Perbandingan Nilai Kualitas Hidup Kelompok Gabapentin dan Amitriptilin Poin Suasana Hati	96
JJ.	Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> Perbandingan Nilai Kualitas Hidup Kelompok Gabapentin dan Amitriptilin Poin Kemampuan Berjalan	97
KK.	Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> Perbandingan Nilai Kualitas Hidup Kelompok Gabapentin dan Amitriptilin Poin Hubungan Dengan Orang Lain	97
LL.	Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> Perbandingan Nilai Kualitas	

	Hidup Kelompok Gabapentin dan Amitriptilin Poin Tidur	98
MM.	Hasil Uji <i>Mann-Whitney</i> Perbandingan Nilai Kualitas Hidup Kelompok Gabapentin dan Amitriptilin Poin Menikmati Hidup	98
NN.	Hasil Uji <i>Independent Sample t Test</i> Perbandingan Nilai Kualitas Hidup Total Kelompok Gabapentin dan Amitriptilin	99
Lampiran 8.	Surat Persetujuan Etik	100
Lampiran 9.	Surat Ijin Penelitian Dari Dinas Perijinan Kota Jogjakarta	101
Lampiran 10.	Surat Ijin Penelitian Dari Rumah Sakit Jogja	102

DAFTAR SINGKATAN

VAS	<i>Visual Analog Scale</i>
NRS	<i>Numeric Rating Scale</i>
BPI	<i>Brief Pain Inventory</i>
HNP	<i>Herniated Nucleus Pulposus</i>
PDN	<i>Painful Diabetic Neurophaty</i>
PHN	<i>Post Herphetic Neuralgia</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
NSAID	<i>Non Steroid Anti Inflammation Drug</i>
TCA	<i>Tricyclic Antidepressant</i>
CESD-SF	<i>The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>

INTISARI

Nyeri terdiri dari 2 tipe yaitu nyeri *nociceptive* dan neuropatik. Nyeri neuropatik merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang dapat memiliki dampak signifikan pada kualitas hidup seseorang. Antidepresan telah terbukti bermanfaat dalam neuropatik diabetes, dengan efek terbaik dicapai oleh antidepresan trisiklik (TCA). Gabapentin sebagai obat antiepilepsi mempunyai efek analgesik. Nyeri *Herniated nucleus pulposus* (HNP) merupakan salah satu jenis nyeri campuran yakni nyeri neuropatik perifer dan nyeri *nociceptive*. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efek terapi dan kualitas hidup penggunaan gabapentin dan amitriptilin untuk terapi nyeri pada HNP.

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah *quasi experimental* dengan *consecutive sampling*. Penelitian melibatkan 30 pasien yang diterapi dengan gabapentin dengan dosis 2 kali sehari 100 mg dan 26 pasien diterapi dengan amitriptilin dengan dosis 1 kali sehari 12,5 mg. Selain pemberian obat pasien juga melakukan fisioterapi dan pemakaian korset. Efek terapi dinilai dengan *Visual Analog Scale* (VAS) setiap 2 minggu selama 1 bulan. Penelitian dilaksanakan pada bulan April-Juli 2013 di Poli Saraf Rumah Sakit Jogja. Perbandingan efek terapi dianalisis menggunakan *Mann Whitney test*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat penurunan nilai *Visual Analog 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 tidak terdapat perbedaan efek terapi pada penggunaan gabapentin dan amitriptilin sebagai terapi nyeri pada pasien *herniated nucleus pulposus*.

Kata kunci : *herniated nucleus pulposus*, gabapentin, amitriptilin, efek terapi

ABSTRACT

Pain consists of 2 types namely nociceptive and neuropathic pain. Neuropathic pain is a sensory and emotional experiences that has a significant impact on a patient's quality of life. Antidepressant drugs have been shown to be beneficial in diabetic neuropathic where the best effect is achieved by tricyclic antidepressant (TCA). Gabapentin as an antiepileptic drug has an analgesic effect. Herniated nucleus pulposus (HNP) pain is mix pain consist of peripheral neuropathic pain and nociceptive pain. This study aimed to compare the therapeutic effect and quality of life of gabapentin and amitriptyline for the treatment of pain in HNP.

The method was used a quasi experimental with consecutive sampling. This study included 30 patients who treated with gabapentin 100 mg two times a day and 26 patients who treated with amitriptyline 12.5 mg daily. The therapeutic effect was assessed using Visual Analogue Scale (VAS) every 2 weeks for 1 month. This study was conducted in Neurology Department of Jogja Hospital on April-July 2013. The comparison of therapeutic effect was analysed using Mann Whitney test.

The results showed that there was a decline in Visual Analogue Scale (VAS) at week-4 in gabapentin and amitriptyline groups, decreasing for $3,700 \pm 0,349$ and $3,500 \pm 0,343$ point respectively, although there was no statistical difference (p value = 0.704).. To sum up, the therapeutic effect between gabapentin and amitriptyline in the treatment of neuropathic pain did not have statistical difference as pain reliever in patients with *herniated nucleus pulposus*.

Key words : herniated nucleus pulposus, gabapentin, amitriptyline, therapeutic effect

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Nyeri terdiri dari 2 tipe yaitu nyeri *nociceptive* dan neuropatik (Pappagallo, 2003). Nyeri neuropatik diperkirakan diderita jutaan orang di seluruh dunia, namun demikian data pastinya masih belum ada (Dwarkin *et al.*, 2007). Di Inggris, kurang lebih 1% dari penduduknya mengalami nyeri neuropatik (Karlsten dan Gorth, 1997).

Nyeri neuropatik merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang dapat memiliki dampak yang signifikan terhadap kualitas hidup seseorang (NICE, 2010). Nyeri neuropatik memiliki karakteristik serupa dengan nyeri kronis lainnya, yaitu sangat berpengaruh terhadap kondisi psikologis, fungsi sosial, dan aspek kesehatan lain yang berhubungan dengan kualitas hidup (Serpell, 2002).

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). NSAID dan asetaminofen biasanya tidak efektif terhadap nyeri neuropatik (Gorth, 2008; Pappagallo, 2003). Opioid dapat menghilangkan rasa nyeri neuropatik namun tidak termasuk dalam terapi lini pertama (Gorth *et al.*, 2008).

Obat antidepresan dan antiepilepsi merupakan obat lini pertama untuk mengatasi nyeri neuropatik (Gorth *et al.*, 2008). Antidepresan telah terbukti bermanfaat dalam neuropati diabetes, dengan efek terbaik dicapai oleh *tricyclic antidepressant* (TCA) (Morello, 1999). Namun demikian, efek samping dari TCA sering cukup berat sehinggakadang mengakibatkan obat perlu

dihentikan (Karlsten dan Gordh, 1997). Saat ini di Inggris belum ada antidepresan yang dilisensikan untuk pengobatan nyeri neuropatik (Serpell, 2002). Amitriptilin merupakan salah satu pilihan utama untuk nyeri neuropatik dari golongan *tricyclic antidepressant* (NICE, 2010).

Obat antiepilepsi telah menunjukkan efikasi terhadap beberapa tipe dari nyeri neuropatik. Pada bulan Maret tahun 2000, gabapentin menjadi obat pertama yang terdaftar di Inggris sebagai obat untuk terapi semua nyeri neurotropik. Hal ini didasarkan adanya banyak bukti dari *randomized trials* untuk nyeri neuropatik yaitu neuropati diabetik dan postherpetik neuropatik (Serpell, 2002). 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).

Nyeri neuropati periferal merupakan salah satu penyebab nyeri neuropatik (NICE, 2010; Pappagallo, 2003). *Herniated nucleus pulposus* (HNP) atau yang dikenal masyarakat dengan penyakit syaraf terjepit merupakan salah satu jenis nyeri neuropatik periferal. Namun sebagian besar merupakan nyeri campuran dengan nyeri *nociceptive*. Meskipun kebanyakan *guideline* untuk mengatasi nyeri neuropatik didasarkan pada hasil dari studi *randomized controlled trial*, masih terdapat banyak kekurangan pada literatur. Sebagai contoh, sebagian besar penelitian hanya berfokus pada *postherpetic neuralgia* atau neuropati diabetes, namun sekarang banyak pasien dengan nyeri neuropatik dengan penyakit lain sebagai penyebab nyerinya termasuk dalam hal ini adalah *herniated nucleus pulposus*.

Pada 1 Januari 2014 Indonesia akan memasuki era Sistem Jaminan Sosial Nasional (SJSN), yang di dalamnya termasuk bidang kesehatan. Obat yang digunakan dalam SJSN akan lebih banyak berdasarkan DPHO (Daftar Plavon Harga Obat) milik PT Askes dan Formularium Jamkesmas. DPHO tahun 2012 yang dikeluarkan oleh PT Askes sudah mencantumkan

gabapentin sebagai obat untuk sub-terapi antinyeri pada syaraf dengan pembatasan “hanya untuk kasus *neuropathic pain*” (DPHO, 2012). DPHO tahun 2013 mencantumkan gabapentin sebagai obat untuk sub-terapi antinyeri pada syaraf dengan pembatasan “hanya untuk kasus *diabetic neuropathy* dan atau *posherpetic neuralgia*” (DPHO, 2013). Namun demikian, penggunaan untuk pasien HNP belum dicantumkan. Begitu pula untuk amitriptilin masih belum dicantumkan sebagai obat untuk nyeri neuropatik (DPHO, 2013). Dilihat dari segi harga, amitriptilin dan gabapentin cukup jauh berbeda. Dengan adanya penelitian tentang perbandingan efektivitas ini diharapkan dapat membantu dalam pemilihan obat terkait kedua obat tersebut.

Pilihan obat yang tepat dan urutan terapi yang optimal untuk nyeri neuropatik masih belum jelas (NICE, 2010). Adanya bukti keefektifan suatu obat untuk terapi nyeri neuropatik sangat diperlukan bagi tenaga kesehatan untuk mengetahui obat yang paling efektif dalam mengurangi nyeri dan mempunyai efek samping paling minimal (Finnerup *et al.*, 2005). Idealnya, bukti untuk pemilihan obat dalam suatu algoritma didasarkan pada perbandingan langsung satu obat dengan lainnya, baik mengenai efikasi dan efek sampingnya (Finnerup *et al.*, 2005). Efek samping tersering pada penggunaan amitriptilin yang dilaporkan adalah mulut kering (63,8%), mengantuk (27,1%), konstipasi (29,2%), dan lelah (20,5%). Hal yang sama juga dilaporkan oleh pasien yang diterapi dengan gabapentin dengan urutan tingkat kejadian yang sama (Rintala, 2007). Amitriptilin juga dilaporkan memiliki resiko efek samping pada sistem kardiovaskular dan sistem ekstrapiramidal (Morello, 1999; Lacy *et al.*, 2002).

Namun demikian, masih sedikit penelitian yang ada mengenai perbandingan penggunaan gabapentin dan amitriptilin untuk mengatasi nyeri neuropatik pada pasien *herniated nucleus pulposus*. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efektivitas dan kualitas hidup pasien *herniated nucleus pulposus* yang menerima gabapentin dan amitriptilin untuk

mengatasi nyeri neuropatik mengingat dari berbagai *guideline* kedua obat tersebut adalah *first line* terapi untuk nyeri neuropati.

Rumah Sakit Jogja merupakan salah satu rumah sakit pendidikan di Jogjakarta. Rumah Sakit Jogja ini melayani pasien baik jamkesmas, askes maupun pasien umum. Rumah Sakit Jogja merupakan salah satu rumah sakit pemerintah tipe B yang memiliki fasilitas diantaranya poli saraf yang memiliki kunjungan pasien rata-rata tiap bulannya sekitar 800-1000 pasien. Kunjungan pasien *herniated nucleus pulposus* di Rumah Sakit Jogja mencapai 6,25 % dari seluruh pasien yang berkunjung tiap bulannya. Rumah sakit ini sangat mendukung adanya penelitian sehingga memudahkan peneliti dalam pengambilan data sehingga peneliti memutuskan mengadakan penelitian di Rumah Sakit Jogja.

B. Rumusan Permasalahan

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dirumuskan permasalahan :

1. Bagaimanakah perbandingan efek terapi penggunaan gabapentin dan amitriptilin untuk mengatasi nyeri pada pasien *herniated nucleus pulposus* di RS Jogja ?
2. Bagaimanakah perbandingan kualitas hidup pasien yang menggunakan gabapentin dan amitriptilin untuk mengatasi nyeri pada pasien *herniated nucleus pulposus* di RS Jogja ?
3. Apakah efek samping yang muncul pada penggunaan gabapentin dan amitriptilin sebagai terapi nyeri pada pasien *herniated nucleus pulposus* di RS Jogja ?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian adalah:

1. Membandingkan efek terapi penggunaan gabapentin dan amitriptilin dalam mengatasi nyeri pada pasien *herniated nucleus pulposus* di RS Jogja.

2. Membandingkan kualitas hidup pasien yang menggunakan gabapentin dan amitriptilin dalam mengatasi nyeri pada pasien *herniated nucleus pulposus* di RS Jogja.
3. Mengetahui efek samping yang muncul pada penggunaan gabapentin dan amitriptilin dalam mengatasi nyeri pada pasien *herniated nucleus pulposus* di RS Jogja.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian diharapkan memberikan manfaat untuk :

A. Manajemen Rumah Sakit Jogja

Diharapkan dapat sebagai masukan dan pertimbangan dalam pemilihan terapi para klinisi dan segenap tenaga kesehatan dalam terapi nyeri pada pasien *herniated nucleus pulposus*.

B. Penulis

Diharapkan dapat sebagai sarana untuk mengaplikasikan teori dan melatih kemampuan melakukan penelitian.

C. Ilmu pengetahuan

Diharapkan dapat sebagai masukan untuk menambah pengetahuandan informasi dalam perbandingan efektivitas dan kualitas hidup pasien *herniated nucleus pulposus* yang diterapi dengan gabapentin atau amitriptilin sehingga dapat digunakan dalam pertimbangan pemilihan terapi yang optimal.

E. Keaslian Penelitian

Penelitian yang pernah dilakukan berkaitan dengan perbandingan efektivitas gabapentin dan amiriptilin diantaranya adalah :

1. *Randomized Double-blind Study Comparing the Efficacy of Gabapentin with Amitriptyline on Diabetic Peripheral Neuropathy Pain* dilakukan oleh Morello *et al.* (1999). Penelitian ini

bertujuan untuk membandingkan efikasi gabapentin dibandingkan dengan amitriptilin dalam mengurangi nyeri neuropati pada diabetik perifer. Pasien diberikan terapi selama 6 minggu dan dievaluasi setiap minggunya. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa gabapentin dan amitriptilin memiliki aktivitas dalam menurunkan nyeri namun rerata penurunan nilai nyeri tidak terdapat perbedaan bermakna.

2. *Comparison of the Effectiveness of Amitriptyline and Gabapentin of Chronic Neuropathic Pain in Persons With Spinal Cord Injury* dilakukan oleh Rintala *et al.*(2007). Penelitian ini membandingkan efektivitas dan keamanan gabapentin dan amitriptilin dibandingkan dengan obat kontrol yakni diphenhidramine dengan metode *randomized control trial*. Efektivitas diukur dengan menggunakan *numeric rating scale* (NRS) sedangkan monitoring efek samping dilakukan melalui telepon maupun kunjungan ke rumah. Selain itu juga diukur gejala depresi pasien menggunakan *The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CESD-SF). Monitoring dilakukan setiap 2 minggu selama 8 minggu. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa amitriptilin memiliki efek yang lebih baik dalam menurunkan nyeri neuropatik dibandingkan dengan diphenhydramine pada pasien *spinal cord injury* yang memiliki gejala depresi, gabapentin tidak lebih efektif dibandingkan diphenhidramine dan tidak terdapat perbedaan efektivitas yang signifikan antara gabapentin dan amitriptilin dalam mengatasi nyeri neuropati.

Perbedaan penelitian yang dilakukan dengan beberapa penelitian tersebut adalah pada subyek penelitian dan penyakit yang diangkat yakni *herniated nucleus pulposus*.

BAB II

Tinjauan Pustaka

A. Nyeri Neuropati

International Association for The Study of Pain (IASP) mendefinisikan nyeri neuropatik sebagai nyeri yang dipicu atau disebabkan oleh lesi primer atau disfungsi dari sistem saraf. Nyeri neuropatik perifer terjadi jika lesi tersebut berpengaruh pada sistem saraf syaraf perifer (NICE, 2010).

Nyeri neuropatik berkembang sebagai akibat dari kerusakan atau disfungsi yang biasanya mengantarkan rasa nyeri. Hal ini dapat terjadi karena adanya gangguan yang berefek pada sistem syaraf perifer atau pusat. Contoh nyeri neuropatik yang sering terjadi yaitu *painful diabetic neuropathy*, *post-herpetic neuralgia*, dan *trigeminal neuralgia* (NICE, 2010).

Obat-obat yang digunakan untuk mengatasi nyeri neuropatik seperti antidepresan, antiepilepsi (antikonvulsan), opioid dan obat topikal seperti capsaicin dan lidocain (NICE, 2010).

Nyeri neuropatik berbeda dengan tipe nyeri lainnya seperti *nociceptive* atau nyeri akibat inflamasi, karena nyeri neuropatik bersifat irreversibel meskipun penyebab utamanya telah dihilangkan (Ueda, 2008). Selain itu, nyeri neuropatik, biasanya merupakan gejala tambahan dari suatu penyakit seperti diabetes, kanker, dan infeksi herpes zoaster, atau efek samping dari kemoterapi (Ueda, 2008).

Manajemen untuk pasien dengan nyeri neuropatik kronis sangatlah kompleks dan respon terhadap pengobatan yang ada sering tidak cukup. Meskipun menggunakan obat nyeri neuropatik yang ada, efektivitasnya sering sulit diprediksi, pengaturan dosis sulit, onset analgetik tertunda, dan efek samping sering timbul (Dworkin *et al.*, 2007).

Mekanisme penyebab nyeri neuropati menurut Jensen (2002) antara lain adalah :

1. Ekspresi abnormal kanal Na pada ujung nosiseptor (sensitisasi perifer)

2. Peningkatan aktivitas reseptor *N-metil-D-aspartat* (NMDA) dalam *dorsal horn* (sensitisasi sentral)
3. Perubahan dalam penghambatan GABA-ergik
4. Perubahan penetrasi (*influx*) kalsium ke dalam sel.

Target untuk mengontrol terapi nyeri neuropati dapat dilakukan melalui mekanismemengembalikan penghambatan neurotransmisi, memblok sensitisasi perifer, memblok sensitisasi sentral dan memodulasi kanal kalsium pada subunit $\alpha_2\delta$ (Parry, 2013).

B. *Herniated Nucleus Pulposus* (HNP)

Herniated nucleus pulposus (HNP) atau dikenal masyarakat sebagai penyakit saraf terjepit. *Herniated nucleus pulposus* merupakan salah satu penyebab dari nyeri neuropatik (Brannagan, 2012).

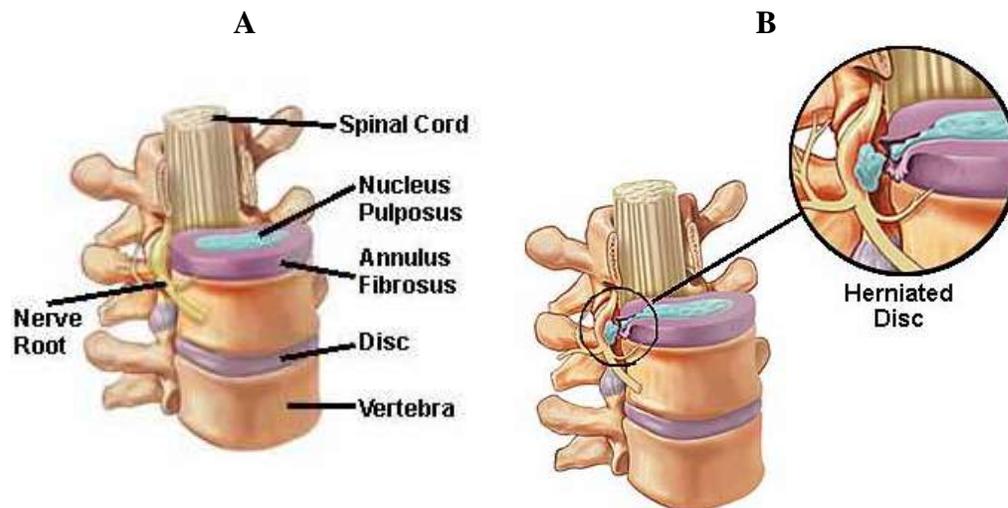
Gejala HNP seperti nyeri sedang atau tajam, kejang otot atau kram, linu pada panggul, dan kaki yang lemah atau hilangnya fungsi kaki. Rasa nyeri bertambah dengan adanya bersin, batuk atau membungkuk (Chang, 2009).

Diagnosa HNP dilakukan dengan pemeriksaan pelengkap yaitu pemeriksaan hantaran listrik serabut saraf dengan EMG (*electromyography*). Pemeriksaan struktur ruas tulang belakang dengan rontgen tulang leher atau pinggang, dan pemeriksaan MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) atau CT Scan. Pemeriksaan MRI lebih menguntungkan karena dapat melihat struktur jaringan lunak seperti jaringan saraf (Saekhu, 2011).

Herniated nucleus pulposus sering terjadi pada daerah perbatasan antara ruas tulang belakang yang banyak bergerak dengan ruas tulang belakang yang tidak bergerak. Daerah ini merupakan daerah yang paling banyak mendapat beban mekanik sehingga cepat mengalami

penuaan dan kehilangan elastisitas. Akibatnya dapat terjadi penonjolan bantalan antar ruas tulang belakang yang menekan saraf (Saekhu, 2011).

Di antara vertebra lumbalis (tulang) terdapat *disc*, yang berfungsi menyerap goncangan. Di dalam *disc* tersebut terdapat *annulus fibrosus* di luar dan di dalamnya tersimpan *nucleus pulposus*. Ketika annulus fibrosus rusak maka *nucleus pulposus* akan keluar dan akan menekan saraf sehingga saraf perifer akan mengalami gangguan (Chang, 2009) (gambar 1).



Gambar 1. A. *Disc normal*; B. *Herniated nucleus pulposus*

Pengobatan saraf terjepit meliputi pengobatan medika atau pemberian obat-obatan, fisioterapi, dan operasi. Sebagian besar (70%) HNP yang baru pertama kali dan belum merusak saraf tidak memerlukan operasi. Pada kasus seperti itu cukup diberikan obat penghilang nyeri, penyembuh radang, dan fisioterapi selama 3 bulan. Bila keluhan berat atau menetap baru dipertimbangkan untuk operasi (Saekhu, 2011). Selain itu korset juga sangat membantu dalam mempertahankan posisi tulang belakang sehingga dapat mengurangi nyeri yang dapat timbul. Pengobatan HNP biasanya merupakan kombinasi fisioterapi, pemakaian korset dan obat. Hal ini bertujuan untuk memaksimalkan efek terapi.

Obat-obatan yang dapat digunakan sebagai terapi nyeri neuropatik perifer diantaranya ditampilkan pada tabel 1 di bawah ini :

Tabel 1. Terapi Farmakologi untuk Nyeri Neuropati Perifer

1. Pharmacological therapy for neuropathic pain in peripheral neuropathy.		
Medication	Starting doses	Maintenance doses and comments
<i>First line</i>		
Gabapentin	100–300 mg tid	Increase by 300–400-mg increments every 5–7 days to 3600 mg daily divided in 3–4 doses
Tricyclic antidepressants	10–25 mg qhs	Increase by 10–25 mg increments every 7 days to 100–150 mg qhs; titration can continue following blood levels (stay below 500 ng/ml) and electrocardiogram
Tramadol	50 mg qd or bid	Increase by 50-mg increments every 5–7 days to a maximum of 100 mg qid
<i>Second line</i>		
Lamotrigine	25 mg qd or bid	After 2 weeks, increase by 25-mg increments weekly to 100–200 mg bid
Carbamazepine	100–200 mg qd or bid	Increase by 100–200 mg every 7 days to 600 mg qd in divided doses; titration can continue following blood levels; Extended-release forms can be given on a bid schedule
Bupropion SR	150 mg qd	After 1 week, increase to 150 mg bid
Venlafaxine XR	75 mg qd	Increase by 75-mg increments every 7 days to 150–225 mg qd
Opiate analgesics	Varying doses: initiate with short-acting agent qid pm	After 1–2 weeks, replace with longer-acting agent on a qd or bid schedule; careful titration is necessary.
<i>Topical Agents</i>		
Capsaicin 0.075%	Apply tid or qid	Continue with starting dose; may be considered for first-line or adjunctive therapy

(Wolfe dan Trivedi, 2004)

C. Nyeri *Herniated Nucleus Pulposus*

Nyeri pada *herniated nucleus pulposus* merupakan campuran antara nyeri *nociceptive* dan nyeri neuropati (*mixpain*). Patogenesis HNP menyangkut mekanisme perifer dan sentral. Herniasi pada *disc* dapat menekan syaraf dan menyebabkan nyeri neuropatik pada punggung dan kaki. Hal ini terjadi ketika nukleus pulposus keluar dari *intervertebral disc*. Jika nukleus pulposus tidak keluar dari batas annulus fibrosus dan hanya menyebar di dalam *intervertebral disc*, maka akan kehilangan manfaat dari *disc*, dan inflamasi kronis dari nosiseptor menyebabkan nyeri punggung dan kaki (Moskowitz, 2002).

Herniated nucleus pulposus diawali dengan terjadinya inflamasi ketika nukleus pulposus keluar dari anulus fibrosus. Inflamasi menyebabkan pembuluh darah, fibroblast, makrofag dan sel mast mengeluarkan senyawa yang meliputi *cholecystokinen*, *corticotropin releasing factor*, *leukotriens*, *prostaglandins* dan asam arakidonat. Ketika inflamasi sudah kronis A δ mekanoreseptor akan teraktivasi dan mulai mentransmisikan nyeri melalui pelepasan CGRP (*calcitonin Gene Related Peptide*), substansi P dan ATP yang secara cepat akan meneruskan ke sumsum tulang belakang. Proses ini lama kelamaan akan menyebar keluar dari lokasi inflamasi. Ketika reseptor A δ teraktivasi maka terjadilah *allodynia* atau *hyperalgesia* (Moskowitz, 2002).

Nyeri HNP diawali dengan nyeri pada tulang belakang yang seringkali menjalar sampai ke kaki bahkan telapak kaki atau alat reproduksi karena adanya kauda equina yaitu kumpulan saraf yang menghubungkan dan menyediakan komunikasi dengan ekstremitas bawah dan kontrol usus, kandung kemih, dan fungsi seksual (AANN, 2006).

Pemilihan terapi pada HNP dapat dilakukan berdasarkan aksi farmakologi obat dikombinasikan dengan pengetahuan mengenai ilmu dasar dari nyeri kronis. Strategi terapi untuk menurunkan nyeri HNP harus memperhatikan struktur penyakit, anatomi dan fisiologi syaraf dan tempat aksi obat. Jika nyeri pada HNP telah menunjukkan lesi yang disebabkan kerusakan permanen pada syaraf , topikal lidokain *patch*, *tricyclic antidepressant* dan obat antiepilepsi terbukti paling efektif. Inflamasi di sekitar jaringan *disc* biasanya berespon baik dengan antiinflamasi, namun inflamasi di dinding internal *disc* terkadang memperlihatkan respon yang lemah dengan pengobatan ini dikarenakan kurangnya suplai darah. Pada keadaan ini opioid merupakan pilihan yang lebih baik karena target aksinya di system syaraf pusat (Moskowitz, 2002).

D. 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 berpengaruh 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 (Palaiian dkk, 2005).

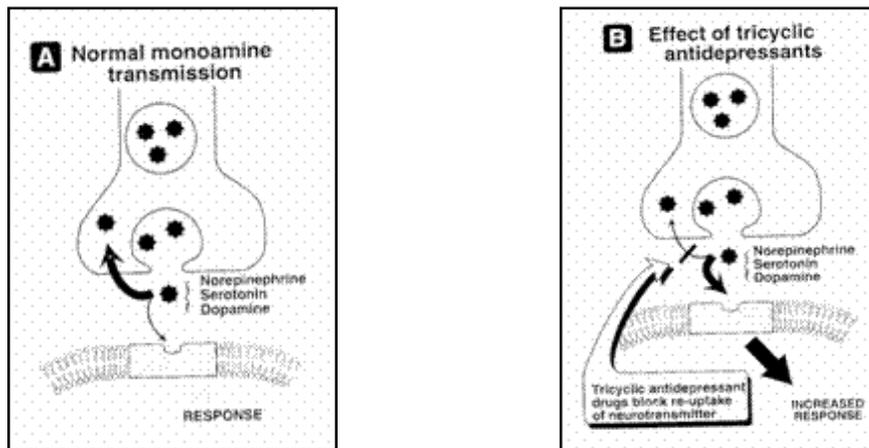
Kualitas hidup berbeda dengan status fungsional, dalam hal kualitas hidup mencakup evaluasi subyektif tentang dampak dari penyakit dan pengobatannya dalam hubungannya dengan tujuan, nilai dan pengharapan seseorang, sedangkan status fungsional memberikan suatu penilaian obyektif dari kemampuan fisik dan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

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

E. Amitriptilin

Amitriptilin merupakan salah satu dari obat golongan antidepresan trisiklik yang digunakan sebagai antidepresan sejak 1950. Dinamakan trisiklik karena struktur molekulnya mengandung 3 cincin atom. Amitriptilin mempunyai *drug pregnancy category* kelas D (Lacy *et al.*, 2004).

Depresi berkaitan dengan kekurangan senyawa monoamin seperti norepinefrin dan serotonin pada tempat tertentu di dalam otak. Cara kerja amitriptilin masih belum diketahui secara jelas, namun diduga amitriptilin bekerja dengan menghambat pengambilan kembali dari norepinefrin dan serotonin (gambar 2) (Finnerup, 2005).



Gambar 2. Mekanisme Aksi Amitriptilin

Amitriptilin merupakan terapi pilihan utama untuk nyeri neuropatik dari golongan trisiklik antidepresan (NICE, 2010). Dosis yang direkomendasikan dimulai pada 10 mg per hari, dosis

dapat ditingkatkan agar mendapatkan efek optimal, tidak lebih dari 75 mg per hari (dosis yang lebih tinggi memerlukan konsultasi dengan spesialis) (NICE, 2010).

Efek samping amitriptilin yang bisa muncul terhadap sistem kardiovaskuler seperti hipotensi postural, takikardi, pada sistem saraf pusat seperti ansietas, sakit kepala, gejala ekstrapirimal, insomnia, sedasi, pada kulit seperti fotosensitif, alergi, urtikaria, dan pada sistem pencernaan seperti konstipasi, kenaikan berat badan dan mata seperti pandangan kabur, midriasis (Morello, 1999; Lacy *et al.*, 2002).

F. 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).

Gabapentin merupakan salah satu dari obat antiepilepsi generasi terbaru (Papagallo, 2003), yang menunjukkan manfaat terhadap nyeri neuropatik (Backonja *et al.*, 1998). Kelas terapi yang

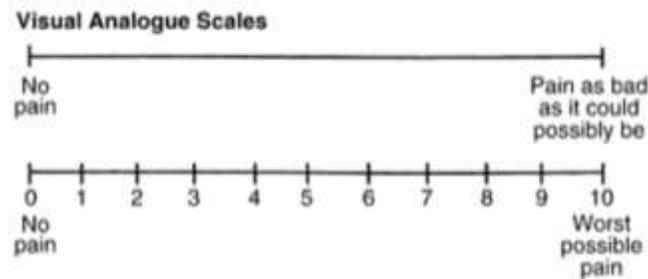
utama yaitu digunakan sebagai antikonvulsan (Lacy *et al.*, 2004). Pada bulan Maret tahun 2000, antiepilepsi gabapentin menjadi obat pertama yang terdaftar di Inggris sebagai obat untuk terapi semua nyeri neurotropik, hal ini didasarkan adanya banyak bukti dari *randomised trials* untuk nyeri neuropatik 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 (Lacy *et al.*, 2004).

G. Visual Analog Scale (VAS)

Nyeri merupakan suatu pengalaman yang bersifat pribadi dan subjektif. *Visual analog scale* (VAS) merupakan alat ukur yang valid dan reliabel pada pengukuran intensitas nyeri baik kronik maupun akut (Iqbal *et al.*, 2009). *Visual analog scale* merupakan alat ukur yang paling sering digunakan untuk mengukur intensitas nyeri pada uji klinis (Jensen *et al.*, 2003).



Gambar 3. *Visual Analog Scale*

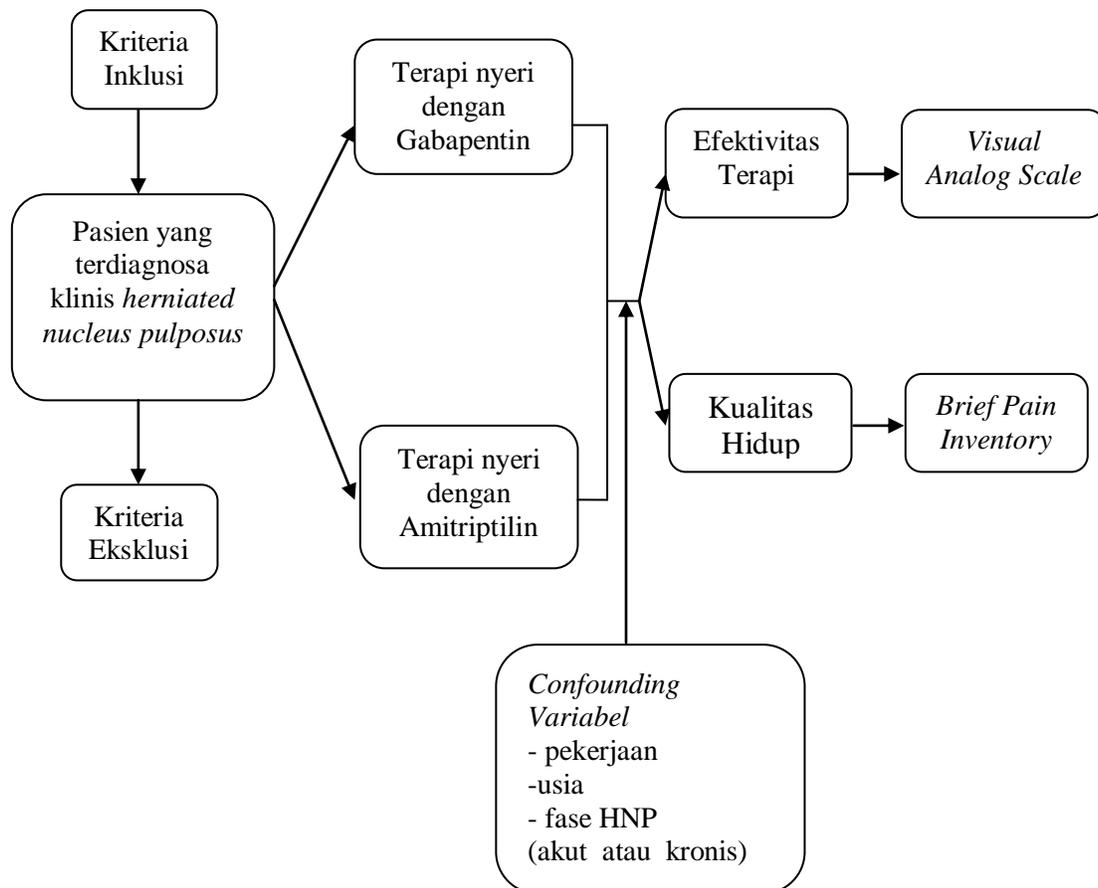
Gambar 3 memperlihatkan contoh skala VAS yang berupa suatu garis lurus yang panjangnya biasanya 10 cm (atau 100 mm) dengan penggambaran verbal pada masing-masing ujungnya, seperti angka 0 (tanpa nyeri) sampai angka 10 (nyeri berat) (Meliala, 2001). Nilai VAS 0- $<$ 4 merupakan nyeri ringan, 4- $<$ 7 merupakan nyeri sedang, dan 7-10 merupakan nyeri berat (Iqbal *et al.*, 2001).

H. *Brief Pain Inventory* (BPI)

Brief Pain Inventory (BPI) merupakan alat yang dikembangkan untuk menilai nyeri pada pasien dengan kanker (Cleeland dan Ryan, 1994). Kuesioner ini singkat, didesain untuk menilai keparahan dan pengaruh nyeri terhadap kualitas hidup (*quality of life*) (Kelleret *et al.*, 2004). *Brief Pain Inventory* sederhana dan mudah digunakan dalam bidang klinik. Walaupun telah digunakan luas untuk menilai nyeri kanker namun telah tervalidasi untuk menilai nyeri pada non kanker, termasuk di dalamnya arthritis, *low back pain*, dan nyeri neuropatik (Kelleret *et al.*, 2004).

Brief pain inventory memberikan pertanyaan kepada pasien untuk menilai tingkat nyeri yang paling buruk, rata-rata dan paling ringan dengan skala nol sampai sepuluh pada 24 jam terakhir atau lebih (Cleeland dan Ryan, 1994). *Brief pain inventory* juga menilai pengaruh nyeri pada aktivitas hidup yang penting diantaranya adalah aktivitas fisik, pekerjaan, keadaan perasaan (*mood*), kemampuan untuk berjalan, tidur dan hubungan dengan orang lain. Pada pengukuran kualitas hidup 0 menyatakan tidak mengganggu dan 10 menyatakan sangat mengganggu.

I. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka konsep

J. Landasan Teori

Penelitian penggunaan gabapentin dan amitriptilin sebagai terapi nyeri telah banyak dilakukan walaupun tidak secara langsung membandingkan antara keduanya. Backonja *et al.*(1998) melakukan penelitian pada pasien dengan nyeri *diabetes neuropati* dengan membandingkan gabapentin dan plasebo. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan nilai VAS pada kedua kelompok tersebut dengan $p\text{ value} < 0,001$. Wallace *et al.* (2002) juga menyatakan bahwa gabapentin memiliki efektivitas yang tidak berbeda secara statistika dibandingkan dengan plasebo dengan $p\text{ value} < 0.001$ pada pasien *Post Herpetic Neuralgia* (PHN). Amitriptilin juga terbukti memiliki efektivitas sebagai terapi nyeri neuropatik. Hal ini ditunjukkan dari rerata penurunan nilai nyeri amitriptilin dibandingkan dengan *baseline* berbeda secara statistika dengan $p\text{ value} < 0,001$ (Kaur *et al.*, 2011).

Morello *et al.* (1999) melalui penelitiannya yang berjudul *Randomized Double-blind Study Comparing the Efficacy of Gabapentin with Amitriptyline on Diabetic Peripheral Neuropathy Pain* menyatakan bahwa meskipun gabapentin dan amitriptilin memiliki efek menurunkan nyeri namun rerata penurunan nilai nyeri dari kedua obat tersebut tidak berbeda signifikan. Penelitian Candis *et al.* (1998) menunjukkan hal yang serupa dimana tidak ada perubahan yang signifikan antara gabapentin dan amitriptilin sebagai terapi nyeri pada pasien neuropatik diabetes. Penelitian Dallochio (2000) juga menunjukkan adanya penurunan nyeri yang lebih tinggi pada pasien yang diterapi dengan gabapentin, namun tetap tidak berbeda secara statistik. Amitriptilin memiliki efek yang lebih tinggi dalam menurunkan nyeri neuropatik dibandingkan dengan

diphenhydramine pada pasien *spinal cord injury* yang memiliki gejala depresi namun dibandingkan dengan gabapentin tidak terdapat perbedaan efektivitas yang signifikan dalam mengatasi nyeri neuropati (Rintala *et al.*, 2007).

Nyeri neuropatik memiliki karakteristik serupa dengan nyeri kronis lainnya, yaitu sangat berpengaruh terhadap kondisi psikologis, fungsi sosial, dan aspek kesehatan lain yang berhubungan dengan kualitas hidup (Serpell,2002). Perubahan kualitas hidup sangat erat kaitannya dengan membaiknya nyeri (O'Connor,2009).

K. Hipotesis

Berdasarkan uraian di atas, maka hipotesis penelitian ini adalah:

1. Tidak terdapat perbedaan efek terapi pada penggunaan gabapentin dengan amitriptilin untuk mengatasi nyeri pada pasien *herniated nucleus pulposus* di RS Jogja.
2. Tidak terdapat perbedaan kualitas hidup pada penggunaan gabapentin dengan amitriptilin untuk mengatasi nyeri pada pasien *herniated nucleus pulposus* di RS Jogja.