



Perbandingan Efikasi Karbamazepin, Gabapentin dan Amitriptilin terhadap Nyeri pada Penderita Polineuropati Diabetik

Ken Wirastuti, Amalia Nirma Sari, Dwi Arditi Dewi, Widya Ayu Setyaningrum, & **Atina Husaana***

Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung, Semarang, Jawa Tengah, Indonesia

ABSTRACT: Differences in the mechanism of action of the drugs Carbamazepine, Gabapentin, and Amitriptyline can affect their effectiveness in reducing pain in diabetic polyneuropathy. To help select the most appropriate therapy to manage the pain, it is necessary to conduct this research. The research was conducted experimentally using a pretest-posttest group design. Pain response was measured using the Visual Analogue Scale (VAS) before and after treatment with Gabapentin, Carbamazepine, and Amitriptyline. Differences in pain response before and after treatment, as well as between treatments, were analyzed using the Mann-Whitney test and independent T-test. The results demonstrated that all three drugs were effective in reducing pain response in patients with diabetic polyneuropathy. However, Amitriptyline was found to be more effective in patients with mild to moderate pain compared to Gabapentin. These findings provide valuable information for healthcare providers in selecting the most effective treatment for patients with diabetic polyneuropathy pain.

Keywords: diabetic polyneuropathy; gabapentin; carbamazepine; amitriptyline; visual analogue scale.

ABSTRAK: Perbedaan mekanisme kerja obat Karbamazepin, Gabapentin, dan Amitriptilin dapat mempengaruhi efektivitasnya dalam mengurangi nyeri pada polineuropati diabetik. Untuk membantu pemilihan terapi yang paling tepat untuk mengelola nyeri tersebut, maka perlu dilakukan penelitian ini. Penelitian dilakukan secara eksperimental dengan rancangan *pretest-posttest group design*. Pengukuran respon nyeri menggunakan *Visual Analogue Scale* (VAS) dilakukan sebelum dan sesudah perlakuan dengan Gabapentin, Carbamazepine, dan Amitriptyline. Perbedaan respon nyeri sebelum-sesudah dan antar perlakuan dianalisis dengan uji Mann-Whitney dan uji T-*independent*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketiga obat tersebut efektif dalam mengurangi respon nyeri pada pasien polineuropati diabetik, namun Amitriptyline lebih efektif pada pasien nyeri ringan sampai sedang dibandingkan dengan Gabapentin. Temuan ini memberikan informasi berharga bagi penyedia layanan kesehatan dalam memilih pengobatan yang paling efektif untuk pasien dengan nyeri polineuropati diabetik.

Kata kunci: polineuropati diabetik; gabapentin; karbamazepin; amitriptilin; visual analogue scale.

Pendahuluan

Neuropati Diabetik, komplikasi yang sering terjadi pada penderita diabetes, merupakan kerusakan saraf yang disebabkan oleh diabetes melitus. Prevalensinya terus meningkat seiring dengan peningkatan jumlah penderita diabetes di seluruh dunia. Berdasarkan data International Diabetes Federation (IDF) prevalensi diabetes mellitus di seluruh dunia pada tahun 2013 terdapat 382 juta orang, tahun 2035 diperkirakan sekitar 592 juta orang. Sedangkan di Indonesia tahun 2013 pada usia 20-79 tahun penderita diabetes terdapat 8,5 juta dan diperkirakan akan meningkat pada tahun 2035 sekitar 14,1 juta [1].

Neuropati Diabetik dapat menyebabkan gejala seperti nyeri, kesemutan, kelemahan otot, dan gangguan sensorik pada ekstremitas [2].

Terapi yang dapat diberikan untuk mengelola neuropati diabetik meliputi pengendalian gula darah, penggunaan obat-obatan seperti antidepresan, antikonvulsan, dan analgesik, serta terapi fisik. Namun, pengobatan neuropati diabetik sering kali menantang karena beberapa masalah yang umum dialami, seperti efek samping obat, kompleksitas pengobatan jangka panjang, dan tingkat keberhasilan yang bervariasi antara individu [3-5].

Penelitian sebelumnya telah menginvestigasi efektivitas berbagai obat dalam mengurangi gejala neuropati diabetik. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa antikonvulsan seperti Gabapentin dan Pregabalin dapat memberikan

Article history

Received: 27 Sep 2022
Accepted: 06 juli 2023
Published: 24 Agust 2023

Access this article



*Corresponding Author: Atina Husaana

Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung, Jl. Kaligawe Raya No.Km.4, Terboyo Kulon, Kec. Genuk, Kota Semarang, Jawa Tengah, 50112 | Email: atinahusaana@unissula.ac.id

manfaat yang signifikan dalam mengurangi nyeri neuropatik pada penderita diabetes. Selain itu, obat antidepresan seperti Amitriptilin juga telah diteliti dan terbukti efektif dalam mengurangi nyeri dan meningkatkan kualitas hidup penderita neuropati diabetik [3-5].

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membandingkan efektivitas Gabapentin, Karbamazepin, dan Amitriptilin dalam mengurangi nyeri neuropatik pada penderita neuropati diabetik. Dengan pemahaman yang lebih baik mengenai perbedaan efektivitas ketiga obat tersebut, diharapkan dapat memberikan informasi yang berharga dalam memilih terapi yang paling efektif dan sesuai untuk penderita neuropati diabetik guna meningkatkan kualitas hidup penderita.

Metode Penelitian

Penelitian dilakukan secara eksperimental dengan rancangan *pretest-posttest group design* Populasi dan Sampel, Populasi yang digunakan dalam penelitian ini yaitu penderita Polineuropati Diabetik di Poli Saraf Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Subjek penelitian diambil secara *consecutive* dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah sampel dalam penelitian ini dihitung menggunakan rumus di bawah ini.

$$\left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})S}{X_1 - X_2} \right]^2$$

- Z_{α} = tingkat kemaknaan
 Z_{β} = power penelitian
 S = simpangan baku kedua kelompok
 $X_1 - X_2$ = perbedaan klinis yang diinginkan

$$\left[\frac{(1,96 + 0,842) \times 10}{5} \right]^2 = 32$$

Berdasarkan rumus besar sampel diatas didapatkan jumlah subjek sebanyak 32 orang, dengan mempertimbangkan drop out sebesar 10%, sehingga $10\% \times 32 = 3.2$ dibulatkan menjadi 4, maka subjek yang digunakan adalah 36 orang dalam 1 kelompok. Karena terdapat 3 kelompok penelitian (Gabapentin, Carbamazepine, dan Amitriptyline), maka total subjek adalah 108 orang.

Kriteria Inklusi dalam penelitian ini adalah semua penderita yang Diabetes Mellitus tipe-2 yang sudah lebih dari lima tahun, sedangkan kriteria eksklusinya adalah penderita yang mempunyai riwayat polineuropati bukan Diabetes Mellitus, riwayat Sindrom Guillain Barre, riwayat trauma, dan lumpuh.

Intervensi

Partisipan diberi perlakuan sesuai kelompok sebagai berikut : Amitriptilin dikonsumsi 1x sehari dengan dosis 25mg, Karbamazepin dikonsumsi 2x sehari 200mg, dan Gabapentin dikonsumsi 1x sehari dengan dosis 300mg. Partisipan dalam tiap kelompok dikategorikan sebagai mengalami intensitas nyeri ringan, sedang, dan berat jika pengukuran VAS antara 1-3 (ringan), 4 – 6 (sedang), dan 7 – 10 (berat).

Analisis Hasil

Pengukuran respon nyeri pada responden diukur dengan VAS (*Visual Analogue Scale*) [6], kemudian data yang diperoleh akan diuji deskriptif, uji normalitas data dengan *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas menggunakan uji *Levene Test*. Perbedaan respon nyeri sebelum-sesudah dan antar perlakuan dianalisis dengan uji Mann-Whitney dan uji *T-independent*.

Ethical clearance

Penelitian ini sudah dinyatakan layak secara etik oleh Komite Bioetik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung melalui surat No. 430/ XII/2021/Komisi Bioetik.

Hasil dan Diskusi

Penelitian untuk mengetahui efikasi gabapentin, karbamazepin dan amitriptilin pada pasien Polineuropati Diabetik ini dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada tahun 2021. Penelitian dilakukan dengan rancangan *pre test dan post test control group design* dan teknik *consecutive sampling*. Jumlah sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 96 sampel, dialokasi random ke dalam 3 kelompok, yaitu kelompok I yang mendapat terapi 100 mg Gabapentin, kelompok II mendapat terapi 25 mg Amitriptilin dan kelompok III mendapat terapi Karbamazepin. Penilaian data skor nyeri dari sebelum dan sesudah perlakuan dilakukan dengan VAS (*Visual Analog Scale*).

Data distribusi karakteristik responden diperoleh dari hasil anamnesis pasien Polineuropati Diabetik di RS Islam Sutan Agung Semarang ditampilkan pada [Tabel 1](#). dan [Tabel 2](#). Karakteristik pasien pada kelompok terapi Amitriptilin, Gabapentin, dan Karbamazepin memiliki perbandingan perempuan lebih banyak daripada laki-laki. Mayoritas responden berumur 56-65 tahun dan mengalami hipertensi. Pada kelompok terapi Gabapentin, mayoritas responden memiliki kadar gula darah sewaktu yang terkontrol, sedangkan sebaliknya pada kelompok

Tabel 1. Distribusi karakteristik responden pasien polineuropati diabetik

Karakteristik Responden	Terapi		
	Gabapentin (n = 32)	Amitriptilin (n = 32)	Karbamazepin (n = 32)
Jenis Kelamin			
Laki-laki	12 (37,5%)	12 (37,5%)	15 (47%)
Perempuan	20 (62,5%)	20 (62,5%)	17 (53%)
Umur			
26-35	0	0	1 (3%)
36-45	1 (3,12%)	4 (12,5%)	0 (0%)
46-55	10 (31,25%)	9 (28,12%)	8 (25%)
56-65	17 (53,12%)	14 (43,75%)	13 (41%)
>65	4 (12,5%)	5 (15,62%)	10 (31%)
Tekanan Darah			
Hipertensi	17 (53,12%)	21 (65,62%)	22 (69%)
Tidak Hipertensi	14 (46,87%)	11 (34,37%)	10 (31%)
Kadar gula darah sewaktu			
Terkontrol	29 (90,62%)	12 (37,5%)	16 (50%)
Tidak terkontrol	3 (9,37%)	20 (62,5%)	16 (50%)
Kebiasaan merokok			
Merokok	1 (3%)	2 (6%)	1 (3%)
Tidak Merokok	31 (97%)	30 (94%)	31 (97%)

terapi Amitriptilin. Adapun pada kelompok terapi Karbamazepin, responden dengan kadar gula darah sewaktu terkontrol dan yang tidak terkontrol mempunyai jumlah yang sama. Pasien polineuropati yang menjadi responden pada penelitian ini, rata – rata terdiagnosis DM selama 7,42 tahun dan sudah memenuhi kriteria inklusi terdiagnosis DM sekurang – kurangnya selama 5 tahun. Kriteria tersebut untuk memastikan bahwa responden merupakan pasien hiperglikemia kronis, biasanya disertai kadar gula darah yang tidak terkontrol, yang merupakan faktor risiko terjadinya polineuropati diabetik . Hiperglikemia kronis menyebabkan aktivitas jalur poliol meningkat diikuti aktivasi enzim aldose-reduktase, dengan mengubah glukosa menjadi sorbitol dan dimetabolisme oleh sorbitol dehidrogenase menjadi fruktosa. Akumulasi sorbitol dan fruktosa dalam sel saraf mengakibatkan stres

osmotik yang akan merusak mitokondria dan menstimulasi protein kinase C (PKC). Aktivasi PKC dapat menekan fungsi Na-K-ATP-ase sehingga kadar Na intraseluler berlebihan yang mengakibatkan gangguan transduksi sinyal pada saraf [5,7]. Selain meningkatkan jalur poliol, hiperglikemia kronis juga menyebabkan terbentuknya *advance glycosilation end products* (AGE-s) yang bersifat toksik dan merusak protein tubuh termasuk sel saraf sehingga terjadi stres oksidatif yang mengakibatkan disfungsi sel saraf. Disfungsi sel saraf ini dapat menyebabkan gangguan pada saraf sensorik, motorik dan otonom [8]. Gangguan sensorik terdiri dari gangguan sensorik negatif yaitu mati rasa yang digambarkan oleh pasien seperti mengenakan sarung tangan atau kaus kaki dan gangguan sensorik positif seperti kesemutan, rasa terbakar, sensasi seperti sengatan listrik, nyeri, atau hipersensitivitas terhadap

Tabel 2. Rata – Rata lama pasien terdiagnosis diabetes mellitus

Total Sampel	Lama terdiagnosis Diabetes Mellitus (tahun)			
	Min	Maks	Rerata	SD
96	5	33	7,42	5,41

Tabel 3. Rerata respon nyeri yang pasien polineuropati diabetik yang diukur dengan *Visual Analog Scale*

Terapi	Kondisi Awal	Rata-rata Pretest	Rata-rata Post test	Nilai p
Amitriptilin N=32	Ringan-Sedang N=23 (72%)	4.4	2.9	0.000
	Berat N=9 (28%)	8.2	4.3	0.000
Karbamazepin N=32	Ringan-Sedang N=16 (50%)	4.8	2.9	0.000
	Berat N=16 (50%)	7.9	4	0.000
Gabapentin N=32	Ringan-Sedang N=18 (56%)	4.44	2	0.000
	Berat N=14 (44%)	8.14	4.64	0.000

sentuhan. Gangguan motorik polineuropati diabetik bersifat proksimal atau distal dan fokal atau difus yang ditandai dengan kelemahan anggota badan atau kelemahan di lutut saat berjalan menaiki tangga. Gangguan otonom dapat menyebabkan gangguan berkeringat, inkontinensia, konstipasi, atau gastroparesis [9].

Perbedaan efektivitas terapi antara Gabapentin, Karbamazepin dan Amitriptilin dalam mengurangi nyeri polineuropati diukur dengan *visual analog scale*. Hasil pengukuran respon nyeri ditampilkan pada Tabel 3. Evaluasi selisih skor nyeri antara sebelum dan sesudah terapi ditampilkan pada Tabel 4. Dapat dilihat pada tabel tersebut bahwa ketiga obat Gabapentin, Karbamazepin dan Amitriptilin efektif mengurangi respon nyeri pada pasien polineuropati diabetik. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Vargaz [3] bahwa terapi Karbamazepin

selama 12 minggu mampu menurunkan skor keparahan nyeri dan meningkatkan skor QoL (*quality of life*) secara signifikan [10]. Pada penelitian lain, terapi gabapentin 6 minggu juga terbukti efektif menurunkan nyeri 52% pada penderita polineuropati diabetik [11]. Terapi Gabapentin dapat mengurangi rasa nyeri dengan onset cepat dan menunjukkan perbaikan yang signifikan dibandingkan pemberian terapi Amitriptilin. Rata-rata penurunan skor nyeri berdasarkan kategori nyeri skala VAS tidak ada perbedaan efektifitas yang signifikan antara Gabapentin dibandingkan Amitriptilin. Dari hasil yang didapatkan baik Amitriptilin, Gabapentin, ataupun Karbamazepin tidak terdapat perbedaan yang signifikan dalam mengurangi nyeri, karena ketiga obat tersebut memiliki efektifitas yang sama dalam mengurangi nyeri ringan-sedang hingga berat [12].

Tabel 4. Rerata selisih respon nyeri sebelum dan sesudah terapi pada pasien polineuropati diabetik yang diukur dengan *Visual Analog Scale*

	Terapi	Kondisi nyeri awal	Selisih pretest-posttest	Nilai P
a	Amitriptilin N=32	Ringan-Sedang N=23 (72%)	1,57	a-b, p >0.05 a-c, p <0.05
		Berat N=9 (28%)	3,89	a-b, p >0.05 a-c, p >0.05
b	Karbamazepin N=32	Ringan-Sedang N=16 (50%)	1,87	b-a, p >0.05 b-c, p >0.05
		Berat N=16 (50%)	3,87	b-a, p >0.05 b-c, p >0.05
c	Gabapentin N=32	Ringan-Sedang N=18 (56%)	2,9	c-a, p <0.05 c-b, p >0.05
		Berat N=14 (44%)	3,5	c-a, p >0.05 c-b, p >0.05

Keterangan :

a. Amitriptilin, b. Karbamazepin, c. Gabapentin.

Jika nilai p < 0.05 maka beda kedua kelompok signifikan

Pada penelitian ini ditemukan bahwa terjadi perbedaan efektifitas yang signifikan hanya antara terapi Amitriptilin dan Gabapentin untuk terapi nyeri polineuropati diabetik ringan-sedang. Perbedaan tersebut dapat terjadi karena perbedaan mekanisme kerja antara kedua obat. Amitriptilin merupakan obat dari golongan antidepresan trisiklik (TCA) dengan mekanisme aksi menghambat *re-uptake* 5-HT dan norepineprin (NE). Selain itu amitriptilin juga menurunkan reseptor 5-HT dan menghambat *re-uptake* sehingga dapat meningkatkan konsentrasi 5-HT dicelah sinaptik. Peningkatan NE menyebabkan penurunan jumlah reseptor adrenergik beta, mengurangi aktivitas adrenergik sehingga mengurangi pembentukan adenosin monofosfat dan mengurangi pembukaan sinaps-Na. Penurunan influks Na berarti depolarisasi menurun dan nyeri berkurang [13-16]. Adapun Gabapentin menurunkan derajat nyeri pada sistem saraf pusat dengan mekanisme berikatan pada subunit $\alpha 2\delta$ *voltage dependent-calcium channels* (VDCC), menghambat influks Ca^{2+} pada post sinaps atau menghambat influks Ca^{2+} presinaps, kemudian menghambat pelepasan neurotransmitter eksitatori sehingga menumpulkan transmisi sinaptik [17-20]. Hal tersebut menyebabkan penurunan pelepasan neurotransmitter eksitatori yaitu neurotransmitter glutamate dan neurotransmitter noradrenalin, dan meningkatkan neurotransmitter inhibisi yaitu GABA [21]. Perbedaan efektifitas Amitriptilin dan Gabapentin juga dapat disebabkan karena adanya efek sedatif pada amitriptilin. Efek sedatif amitriptilin dapat membantu mengurangi gangguan tidur yang sering diderita pasien nyeri polineuropati diabetik, sehingga dapat beristirahat lebih baik dan respon nyeri berkurang. Hasil penelitian ini relevan dengan *AAN Guideline* [21] bahwa penggunaan amitriptilin sebagai *first line* terapi nyeri pada polineuropati diabetik

Kesimpulan

Penelitian yang telah dilakukan menyimpulkan bahwa pemberian terapi Gabapentin, Karbamazepin dan Amitriptilin mampu menurunkan respon nyeri pasien polineuropati diabetik secara signifikan. Amitriptilin lebih efektif untuk terapi nyeri ringan-sedang dibanding Gabapentin.

Ucapan Terima Kasih

Terimakasih diucapkan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung melalui Unit Pengembangan Riset dan Pengabdian Masyarakat

(UPR&PM) atas Hibah Penelitian Internal Kelompok dengan No Kontrak 05/P-KEL/SA-K/XI/2021.

Referensi

- [1]. Ang L, Cowdin N, Mizokami-Stout K, Pop-Busui R. Update on the management of diabetic neuropathy. *Diabetes Spectr*. 2018;31(3):224–33. <https://doi.org/10.2337/ds18-0036>
- [2]. Karla L, Bruschi M, Araújo D, Lavigne E, Filho G, Moura N De, et al. Diabetes Mellitus and Diabetic Peripheral Neuropathy. *Open J Endocr Metab Dis*. 2017;07(01):12–21. <https://doi.org/10.4236/ojemd.2017.71002>
- [3]. Vargas-González JC, Sierra-Matamoros FA. Comments on “Relative Efficacy and Safety of Pharmacotherapeutic Interventions for Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis.” *Pain Physician*. 2022;25(1):E167.
- [4]. Sanada M, Matsui M, Yasuda H. Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Nihon Rinsho*. 2016;74:223–8.
- [5]. Lindsay TJ, Rodgers BC, Savath V, Hettlinger K. Treating diabetic peripheral neuropathic pain. *Am Fam Physician*. 2010;82(2):151–8.
- [6]. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF. *Arthritis Care Res*. 2011;63(Suppl 11):240–52. <https://doi.org/10.1002/acr.20543>
- [7]. Zilliox LA. Diabetes and Peripheral Nerve Disease. *Clin Geriatr Med*. 2021;37(2):253–67. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2020.12.001>
- [8]. Pavlov S, Babenko N, Kumetchko M, Litvinova O, Semko N, Valilshchykov M. Original Article : The role of intercellular mediators in the regulation of reparative processes of chronic wounds when using photobiomodulation therapy. *Bangladesh J Med Sci*. 2022;21(1):398–403. <https://doi.org/10.3329/bjms.v21i2.58073>
- [9]. Raman PG, Banzal S. Diabetic neuropathy. *J Indian Med Assoc*. 2016;114(3):316–20. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160047>
- [10]. Saeed T, Nasrullah M, Ghafoor A, Shahid R, Islam N, Khattak MU, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for the treatment of painful diabetic neuropathy in adults: A 12-week, open-label, multicenter study. *Int J Gen Med*. 2014;7(7):339–43. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S64419>
- [11]. Morello CM, Diego S, Leckband S. Randomized Double-blind Study Comparing the Efficacy of Gabapentin With Amitriptyline on Diabetic Peripheral Neuropathy Pain. 2014;(May). <https://doi.org/10.1001/archinte.159.16.1931>
- [12]. Dalocchio C, Buffa C, Mazzarello P, Chirolì S. Gabapentin vs. amitriptyline in painful diabetic neuropathy: An open-label pilot study. *J Pain Symptom Manage*. 2000;20(4):280–5. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(00\)00181-0](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(00)00181-0)
- [13]. Lawal AO, Adisa AO, Akinyamolu AO, Kolude B. Management of trigeminal neuralgia using amitriptyline and pregabalin combination therapy. *African J Biomed Res*. 2012;15(3):201–3.
- [14]. Adi Jaya MK, Kuswardhani RAT. Safety Comparison between Amitriptyline versus Gabapentin on Neuropathic Pain Therapy in Geriatric with Type II Diabetes Mellitus. *Bali Med J*. 2016;5(3):129. <https://doi.org/10.15562/bmj.v5i3.317>
- [15]. Tofure IR, Huwae LBS, Astuty E. Karakteristik Pasien Penderita Neuropati Perifer Diabetik di Poliklinik Saraf RSUD Dr. M. Haulussy Ambon Tahun 2016-2019. *Molucca Medica*. 2021;14(1):97–108. <https://doi.org/10.30598/molmed.2021.v14.i2.97>
- [16]. Tambirang R, Wiyono W, Mamarimbing M. Evaluasi Penggunaan dan Outcome Terapi Obat Antinyeri Pada Pasien Diabetik Neuropati di Instalasi Rawat Inap RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *Pharmac*. 2018;7(3):76–88. <https://doi.org/10.35799/pha.7.2018.20242>
- [17]. Utami P, Ikawati Z, Setyaningsih. Perbandingan Efek Terapi Gabapentin dan Amitriptilin pada Pasien Stroke dengan Nyeri Neuropati. *Mutiara Med*. 2013;13(2):89–97. <https://doi.org/10.18196/mmiikk.v13i2.1059>

- [18]. Zhulhajsyirah Z, Wahyudin E, Tammas J. Efektivitas Dan Efek Samping Penggunaan Gabapentin Pada Pasien Neuropati Diabetik di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. *Maj Farm dan Farmakol.* 2018;22(2):44–7. <https://doi.org/10.20956/mff.v22i2.5699>
- [19]. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clin Ther.* 2018;40(6):828–49. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.04.001>
- [20]. Ardeleanu V, Toma A, Pafili K, Papanas N, Motofei I, Diaconu CC, et al. Current pharmacological treatment of painful diabetic neuropathy: A narrative review. *Med.* 2020;56(1). <https://doi.org/10.3390/medicina56010025>
- [21]. Price R, Smith D, Franklin G, Gronseth G, Pignone M, David WS, et al. Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology.* 2022;98(1):31–43. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000013038>



Copyright © 2023 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)