

**PERBANDINGAN PENGGUNAAN GABAPENTIN DAN AMITRIPTILIN
TERHADAP EFEK TERAPI DAN KUALITAS HIDUP PADA PASIEN
STROKE DENGAN NYERI NEUROPATI DI RUMAH SAKIT JOGJA**

Tesis

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat
Master of Science(M.Sc)

Magister Farmasi Klinik



Oleh :

PinastiUtami

11/323524/PFA/01102

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

Tesis

**PERBANDINGAN PENGGUNAAN GABAPENTIN DAN
AMITRIPTILIN TERHADAP EFEK TERAPI DAN KUALITAS
HIDUP PADA PASIEN STROKE ISKEMIK DENGAN NYERI
NEUROPATI DI RUMAH SAKIT JOGJA**

dipersiapkan dan disusun oleh

PINASTI UTAMI
11/323524/PFA/01102

telah dipertahankan di depan Tim Penguji pada tanggal 19 Desember 2013.

Pembimbing Utama



Prof. Zullies Ikawati, Ph.D., Apt

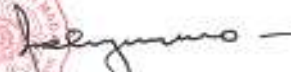
Mengetahui:

Fakultas Farmasi
Universitas Gadjah Mada
Dekan,

Pembimbing Pendamping



dr. Setyaningsih, Sp.S



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

Tim Penguji:

Ketua: Prof. Dr. Djoko Wahyuono, SU., Apt



Anggota:


1. Prof. Zullies Ikawati, Ph.D., Apt



2. dr. Abdul Ghofir, Sp.S(K)



3. dr. Setyaningsih, Sp.S(K)



PERNYATAAN

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

Yogyakarta, 25 November 2013
Penulis



Pinasti Utami

Tesis ini kupersembahkan untuk...

**Alm. Bapak yang selalu mendorong untuk menjadi APOTEKER
Mami , Ibu dan Bapak Yogya yang selalu mendoakan dan memotivasi
Suamiku tersayang
Dampitku yang penuh warna**

PRAKATA

Dengan menyebut nama Allah SWT yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang. Alhamdulillahirobbil'alamiin, segala puji bagi Allah SWT Robb semesta alam, yang hanya karena rahmat dan kasih sayang-Nya akhirnya penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Perbandingan Penggunaan Gabapentin dan Amitriptilin Terhadap Efek Terapi dan Kualitas Hidup pada Pasien Stroke Iskemik dengan Nyeri Neuropati di Rumah Sakit Jogja” dengan baik. Sholawat dan salam semoga selalu tercurah kepada Rosulullah SAW beserta keluarga, sahabat, tabi'in, dan pengikutnya hingga akhir zaman.

Tesis ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Magister Farmasi Klinik di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Bantuan, dukungan, semangat, dan do'a dari semua pihak sangat memacu semangat dan keinginan penulis untuk segera dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini, karena itu dengan kerendahan hati penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Prof. Zulies Ikawati,Ph.D.,Apt, selaku pembimbing utama dan dr. Setyaningsih,Sp.S, selaku pembimbing pendamping yang dengan kesabaran dan penuh keikhlasan telah meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran dalam membimbing dan memberikan arahan serta dukungan selama penelitian dan penyusunan tesis ini.
2. Prof. Dr. Djoko Wahyono,S.U.,Apt, dan dr. Abdul Ghofir,Sp.S(K) selaku dewan penguji yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan masukan yang membangun agar hasil penelitian ini lebih baik.

3. Pimpinan dan segenap staf Universitas Muhammdiyah Yogyakarta yang telah banyak memberikan dukungan financial, memberikan kepercayaan dan waktu bagi penulis untuk menyelesaikan studi ini.
4. Pengelola Program Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh pendidikan di Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada.
5. Direktur, Bagian Diklat, dan Perawat “Bu Sumini” di Poli Saraf Rumah Sakit Jogja yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian di rumah sakit tersebut.
6. Lembaga Pengelola Dana Pendidikan (Kementerian Keuangan, Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan, dan Kementerian Agama) yang telah membantu support dana untuk bahan dan alat pada penelitian ini.
7. Segenap staf pengelola Program Magister Farmasi Klinik special “mba desy”, terima kasih telah membantu penulis selama mengikuti perkuliahan dan menyemangati agar segera lulus di Magister Farmasi Klinik Universitas Gadjah Mada.
8. Program Studi Farmasi FKIK UMY: super women “ bu salmah”, super mom “ bu lin”, si kembar psikologisku “bu inge”, teman seperjuangan “ bu indri”, teman misterius spiritual “ bu bangun, si imut-imut “zee”, idolaku :mba sabtanti, adik –adik unyu “puguh, bimo, rifki, arko”, family man “pak dhe hari”, manusia hantu yang baik hati “ipunk”, gita, mas yanto, dan mas endip

9. Mami, ibu dan bapak selaku orang tua penulis, terima kasih atas semua cinta, kasih sayang, do'a, dukungan, semangat, dan nasehat yang tak henti-hentinya tercurah untuk ananda. Semoga Allah selalu memberikan limpahan kasih dan sayang-Nya atas semua kebaikan yang telah berikan kepada ananda. Semoga ridho Allah selalu menyertai mami, ibu dan bapak.
10. Keluarga kecilku: suami "Rifqi" dan bayi dampitku "Aish&Dzaky" Semoga Allah selalu melimpahkan rahmat dan kasih sayang-Nya untuk kalian serta special mba larmi, bu ijan, mba yanti dan mba jum yang telah bersedia berbagi tugas rumah tangga.
11. Teman-teman MFK angkatan 2011/2012, special untuk ismi yang bersedia mengantarku kemana-mana saat berbadan tiga, mba linda atas obat amitriptilin tanpa bantuan kalian, penulis akan kesulitan menyelesaikan penelitian ini
12. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu pesatu yang telah memberikan dukungan, semangat, dan bantuan kepada penulis.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna, untuk semua kritik dan saran yang membangun dari pembaca sangat penulis harapkan. Semoga tesis ini bermanfaat bagi perkembangan farmasi klinik di Indonesia.

Yogyakarta, 25 November 2013

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Halaman Pengesahan	ii
Halaman Pernyataan	iii
Kata Pengantar	iv
Daftar Isi	vii
Daftar Tabel	x
Daftar Gambar	xi
Daftar Lampiran	xii
Arti Singkatan	xiii
Intisari	xiv
Bab I Pendahuluan	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	6
E. Keaslian Penelitian	6
Bab II Tinjauan Pustaka	8
A. Stroke	8
1. Definisi	8
2. Patofisiologi	8
3. Faktor Resiko	9
4. Tanda dan Gejala	10
5. Penatalaksanaan Stroke	10
B. Nyeri Neuropati	11
C. Nyeri Post Stroke	13
D. Gabapentin	15
E. Amitriptilin	16
F. <i>Visual Analog Scale (VAS)</i>	17

G. <i>Brief Pain Inventory</i>	18
H. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Perilaku Nyeri	18
I. Kerangka Konseptual	19
J. Landasan Teori	20
K. Hipotesis	20
Bab III Metode Penelitian	21
A. Jenis dan Rancangan Penelitian	21
B. Waktu dan Tempat Penelitian	21
C. Jenis dan Sumber data.....	21
D. Populasi Penelitian.....	22
E. Jumlah Sampel Penelitian	22
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	23
G. Variabel Penelitian	24
H. Definisi Operasional Penelitian	24
I. Jalannya Penelitian	25
J. Pengolahan dan Analisis Data	27
Bab IV Hasil dan Pembahasan	28
A. Karakteristik Subyek Penelitian	29
1. Karakteristik Pasien Nyeri <i>Post Stroke</i> Iskemik Di Rumah Sakit Jogja Berdasarkan Jenis Kelamin.....	30
2. Karakteristik Pasien Nyeri <i>Post Stroke</i> Iskemik Di Rumah Sakit Jogja Berdasarkan Usia	31
3. Karakteristik Pasien Nyeri <i>Post Stroke</i> Iskemik Di Rumah Sakit Jogja Berdasarkan Riwayat Pekerjaan	32
4. Karakteristik Pasien Nyeri <i>Post Stroke</i> Iskemik Di Rumah Sakit Jogja Berdasarkan Tingkat pendidikan	33
B. Karakteristik Nyeri <i>Post Stroke</i>	34
C. Analisis <i>Visual Analog Scale</i>	35
1. Efek terapi Gabapentin untuk mengurangi intensitas nyeri <i>post</i> <i>stroke</i>	36

2. Efek terapi Amitriptilin untuk mengurangi intensitas nyeri post stroke	37
3. Perbandingan Efektivitas Gabapentin dan Amitriptilin	40
D. Pengukuran Kualitas Hidup	41
E. Monitoring Efek Samping Obat	44
F. Keterbatasan Penelitian	47
Bab V Kesimpulan dan Saran	49
A. Kesimpulan	49
B. Saran	49
Daftar Pustaka	49
Lampiran	50
Ringkasan	54
Naskah Publikasi.....	94
	97

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian Terdahulu yang Membandingkan Efek terapi Amitriptilin dan Gabapentin	7
Tabel 2. Terapi Lini Pertama untuk Nyeri Neuropati	13
Tabel 3. Data Pasien Nyeri Post Stroke Iskemik yang Drop Out di Rumah Sakit Jogja.....	
Tabel 4. Karakteristik Demografi Pasien Nyeri Post Stroke Iskemik yang Mengikuti Penelitian di Rumah Sakit Jogja	28 29
Tabel 5. Karakteristik Nyeri Pasien Post Stroke Iskemik di Rumah Sakit Jogja.....	34
Tabel 6. Hasil Analisis Perbandingan skor Nyeri Menggunakan VAS dari sebelum pemberian, 2 minggu, dan 4 minggu setelah pemberian gabapentin Rumah Sakit Jogja	37 38
Tabel 7. Hasil Analisis Perbandingan skor Nyeri Menggunakan VAS dari sebelum pemberian, 2 minggu, dan 4 minggu setelah pemberian amitriptilin di Rumah Sakit Jogja.....	38
Tabel 8. Hasil Perbandingan Penurunan Skor Nyeri menggunakan VAS dari sebelum pemberian, 2 minggu, dan 4 minggu setelah pemberian gabapentin dan amitriptilin di Rumah Sakit Jogja.....	40
Tabel 9. Rata-rata Nilai Kualitas Hidup penderita Nyeri PostStroke pada Kondisi Awal	42
Tabel 10. Nilai Rata-rata Perubahan Kualitas Hidup Penderita Nyeri Post Stroke	43
Tabel 11. Monitoring Efek Samping Obat Penggunaan Gabapentin dan Amitriptilin pada Pasien Post Stroke Iskemik di Rumah Sakit Jogja ...	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi Stroke Iskemik	9
Gambar 2. Gambaran Skematik Nyeri Neuropati.....	12
Gambar 3. Visual Analog Scale	18
Gambar 4. Kerangka Konseptual	19
Gambar 5. Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin.....	30
Gambar 6. Karakteristik Pasien Berdasarkan Usia	31
Gambar 7. Karakteristik Pasien Berdasarkan Pekerjaan.....	32
Gambar 8. Karakteristik Pasien Berdasarkan Pendidikan.....	33
Gambar 9. Kurva Penurunan Nilai VAS Setelah Pemberian Gabapentin 2 minggu dan 4 minggu.....	36
Gambar 10. Kurva Penurunan Nilai VAS Setelah Pemberian Amitriptilin 2 minggu dan 4 minggu.....	38
Gambar 11. Kurva Perbandingan Penurunan Nilai VAS Setelah Pemberian Gabapentin dan Amitriptilin 2 minggu dan 4 minggu	40

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Formulir Persetujuan Menjadi Pasien Penelitian.....	54
Lampiran 2. Instrumen Penelitian	59
Lampiran 3. Surat-surat Ijin Penelitian	66
Lampiran 4. Hasil Pengukuran Nilai VAS selama 1 bulan.....	70
Lampiran 5. Data Seluruh Pasien.....	72
Lampiran 6. Hasil Normalitas Gabapentin dan Amitriptilin.....	73
Lampiran 7. Hasil Analisis Efektifitas Gabapentin dan Amitriptilin Menggunakan student <i>t-test</i>	81
Lampiran 8. Hasil Analisis Kualitas Hidup Menggunakan student <i>t-test</i>	90

ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

WHO	<i>World Health Organizational</i>
HPN	<i>Post Herpetic Neuralgia</i>
DPN	<i>Peripheral Diabetic Neuropathy</i>
RCT	<i>Randomized Control Trial</i>
VAS	<i>Visual Analog Scale</i>
BPI	<i>Brief Pain Inventory</i>
CVA	<i>Cerebro-Vascular Disease Accident</i>
CVD	<i>Cerebro-Vascular Disease</i>
tPA	<i>Tissue Plasminogen Activator</i>
NMDA	<i>N-methyl-D-aspartate</i>
NE	<i>Nor Ephedrine</i>
TCA	<i>Antidepressant Tricyclic</i>
5-HT	<i>5-Hydroxy Tryptophan</i>
CPS	<i>Central Stroke Pain</i>

INTISARI

Stroke merupakan masalah bagi negara berkembang. Di Indonesia menunjukkan insidensi 234 per 100.000 penduduk dan sekitar 2 - 8 % pasien stroke yang mengalami lesi serebrovaskular akan mengalami nyeri neuropati, hal ini terjadi akibat kelainan sensorik sesudah stroke sehingga otak tidak sepenuhnya mengirimkan info ke tubuh dengan benar. *Randomized Control Trial* yang dilakukan terhadap gabapentin dan amitriptilin merupakan terapi lini pertama untuk nyeri neuropati. Bukti keefektifan suatu obat untuk terapi nyeri neuropati sangat diperlukan bagi tenaga kesehatan untuk mengetahui obat yang paling efektif, sedikit efek samping, dan efisiensi biaya. Gangguan nyeri jangka panjang setelah stroke telah dilaporkan dapat mengurangi kualitas hidup sehingga sangatlah penting juga untuk menilai intensitas. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbandingan efek terapi dan kualitas hidup pada pasien stroke iskemik dengan nyeri neuropati di Rumah Sakit Jogja.

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah *quasi experimental* dengan *consecutive sampling*. Penelitian dilaksanakan pada tanggal 22 April-31 Juli 2013 dengan melibatkan 23 pasien pada kelompok gabapentin dan 18 pasien pada kelompok amitriptilin dan dievaluasi selama 1 bulan. Efektivitas dinilai dengan *Visual Analog Scale* (VAS) setiap 2 minggu sedangkan kualitas hidup dinilai dengan *Brief Pain Inventory* pada minggu ke-0 dan minggu ke-4.

Hasil 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 $p\text{-value} > 0,05$ 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 $p\text{-value} > 0,05$ 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.

Kata kunci : stroke iskemik, gabapentin, amitriptilin, efek terapi, kualitas hidup

ABSTRACT

Stroke becomes significant problem for developing countries. In Indonesia, the data show 234 incidents per 100,000 citizens and around 2 - 8 % stroke patients who suffer from cerebrovascular lesion will also suffer from central neuropathic pain. This happens because of sensory deviation after stroke, so brain cannot completely send the info to the whole body correctly. Randomized Control Trial done to gabapentin and amitriptylin becomes the first therapy for neuropathic pain. The evidence of medicine effectiveness for neuropathic pain therapy is significantly needed for health personnel to examine the most effective in reducing pain, less side effect, and cost efficiency. Long term disorder after stroke has been reported to be able to reduce life quality that in further can influence feeling, sleeping quality, and daily activity, so it is very important to examine the intensity. The objective of the research is to investigate the therapeutic effect and quality of life comparison of gabapentin and amitriptylin patients as neuropathic pain relief therapy in outpatient ischemic in Jogja Hospital.

The method used in this research is quasi experimental with consecutive sampling. The research was conducted in 22nd April -31st July 2013 and involved 23 patients in gabapentin group and 18 patients in amitriptylin group, and then they were evaluated in 1 month. The effectiveness was examined by Visual Analog Scale (VAS) every two weeks while life quality was investigated by Brief Pain Inventory in 0 week and the 4th week.

The results of the research that use of gabapentin and amitriptyline for 4 weeks showed a decrease in pain scores measured by VAS, respectively 2.87 ± 1.33 and 2.44 ± 0.78 with a $p\text{-value} > 0.05$, which means not significantly, while for quality of life in the 4th also shows the value of 1.67 ± 0.78 and 1.37 ± 0.80 $p\text{-value} > 0.05$, which means not significantly. It can be concluded that effectiveness and quality of life in gabapentin and amitriptylin users as pain relief was not statistically different.

Key words : ischemic stroke, gabapentin, amitriptylin, effectiveness, quality of life

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Stroke merupakan masalah bagi negara-negara berkembang. Di dunia penyakit stroke meningkat seiring dengan modernisasi. Di Amerika Serikat, stroke menjadi penyebab kematian yang ketiga setelah penyakit jantung dan kanker. Diperkirakan ada 700.000 kasus stroke di Amerika Serikat setiap tahunnya, dan 200.000 diantaranya dengan serangan berulang. Menurut WHO, ada 15 juta populasi terserang stroke setiap tahun di seluruh dunia dan terbanyak adalah usia tua dengan kematian rata-rata setiap 10 tahun antara 55 dan 85 tahun. (Goldstein dkk., 2006; Kollen dkk., 2006 dan Lyoyd-Jones dkk., 2009).

Data dinegara berkembang seperti Indonesia menunjukkan insidensi 234 per 100.000 penduduk (survey di Bogor oleh Miscbach, 2001). Menurut data Riskesdas Depkes RI(2007) dalam laporan nasionalnya mendapatkan bahwa kematian utama untuk semua usia adalah stroke (15,4%), TB (7,5%), hipertensi (6,8%).

Sekitar 2 - 8 % pasien stroke yang mengalami lesi serebrovaskular akan mengalami nyeri neuropati pusat hal ini terjadi akibat kerusakan otak/ kelainan sensorik sesudah stroke sehingga otak tidak sepenuhnya mengirimkan info ke tubuh dengan benar. Nyeri tersebut dinamakan sindrom nyeri talamik yang memiliki tingkatan ringan, sedang dan berat. Karakteristik nyeri dapat seperti terbakar, sakit, nyeri pedih, menusuk, mengoyak, dan mempengaruhi kualitas

hidup pasien (Boivie, 1999).

Perawatan medis untuk nyeri *post stroke* di Indonesia sebenarnya sudah mulai menggunakan golongan antridepresen trisiklik seperti amiriptilin dan golongan antikonvulsan seperti gabapentin. Respon pasien menggunakan kedua obat ini cukup baik namun sejak tahun 2013 kedua obat tersebut tidak lagi masuk dalam Daftar dan Plafon Harga Obat (DPHO) sebagai terapi nyeri jejas karena lemahnya bukti ilmiah obat tersebut pada penggunaan nyeri *post stroke* sehingga pengelolaan terapi nyeri *poststroke* menjadi kurang maksimal. Berikut beberapa penelitian *Evidence Based Medicine* (EBM) obat amiriptilin dan obat gabapentin:

1. Penelitian Lamphl *et al* (2002) menunjukkan hasil pada kelompok plasebo mengalami tingkat nyeri 21% dan 17% pada kelompok pengobatan profilaksis dengan amitriptilin dalam waktu 1 tahun setelah diagnosis nyeri *post stroke*.
2. Penelitian yang dilakukan Ter Ong *et al* (2003) menyebutkan antara 1998 dan 2001 terdapat 684 pasien, dimana 52 dari mereka dengan usia rata-rata 58 tahun, berpartisipasi dalam penelitian dua tahap. Tahap pertama diamati tanpa pengobatan khusus untuk parestesia hanya diberikan obat antiplatelet atau antikoagulan selama 6 bulan kemudian memasuki tahap kedua 44 pasien menerima terapi amitriptilin dan hasilnya 14 pasien (31,8%) melaporkan tidak mengalami parestesia lagi. Data tersebut menunjukkan bahwa amitriptilin berguna dalam pengelolaan *poststroke paresthesia*.

3. Penelitian Attal N *et al* (1998) yang menyebutkan efek dari gabapentin dengan dosis rendah dan dinaikkan secara bertahap hingga maksimal 2.400 mg/ hari menunjukkan bahwa gabapentin mempunyai efek antiallodinia dan antihiperalgnesia meskipun terjadi efek samping namun ringan serta tidak mengganggu aktivitas sehari-hari.

Pemaparan diatas membuktikan gabapentin dan amitriptilin dapat digunakan sebagai terapi nyeri namun untuk membandingkan secara langsung efektivitas obat yang berbeda, harus mencakup pertimbangan efek terapi, efek samping, dan biaya. Penelitian yang membandingkan amitriptilin dan gabapentin sejauh ini hanya 2 penelitian yaitu *Diabetic Peripheral Neuropathy Pain* (DPN) (Morello *et al.*, 1999) dan *Spinal Cord Injury* (Rintala *et al.*, 2007). Hasil penelitian Morello (1999) melaporkan dalam 52% (11 dari 21) pasien diobati dengan gabapentin (dosis harian rata-rata 1.565 mg) dan 67% (14 dari 21) dengan amitriptilin (dosis harian rata-rata dari 59 mg). Penelitian belum mampu mencerminkan apakah efek gabapentin akan lebih efektif daripada amitriptilin. Namun dari segi biaya ada perbedaan yang signifikan untuk gabapentin (\$ 200 - \$300 dengan kisaran dosis 1800 - 2.700 mg/ hari) dan amitriptilin generik (\$ 3) dan nortriptyline (\$ 12) sedangkan di Indonesia belum pernah ada yang melakukan penelitian membandingkan kedua obat tersebut, namun dari segi harga obat gabapentin(epiven) yang digunakan untuk terapi nyeri berkisar pada Rp 3500-Rp 10.500 dengan kisaran dosis 100mg-300mg dan amitriptilin generik berkisar pada Rp 400 dengan dosis 25 mg sehingga perlu dilakukan penelitian untuk melihat dari segi efektivitas, efek samping dan biaya.

Gangguan nyeri jangka panjang setelah stroke telah dilaporkan dapat mengurangi kualitas hidup yang mempengaruhi suasana hati, tidur, dan aktivitas sehari-hari sehingga sangatlah penting untuk menilai intensitas, kualitas nyeri, dan sensasi abnormal. Intensitas nyeri dapat dilakukan dengan berbagai macam skala baik itu verbal, numerical ataupun visual. Biasanya sensasi abnormal yang dirasakan pasien nyeri neuropati juga dapat dinilai kualitasnya dengan kuisioner nyeri neuropati sehingga perlu diukur untuk mendukung apakah kedua obat dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien.

Pemilihan Rumah Sakit Jogja karena rumah sakit ini 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 stroke terletak pada urutan pertama terbanyak dalam 1 bulan. Rumah Sakit Jogja juga merupakan rumah sakit pendidikan yang sangat mendukung adanya penelitian sehingga memudahkan peneliti dalam pengambilan data.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diungkapkan tersebut, maka permasalahan yang akan diteliti adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana perbandingan penggunaan gabapentin dan amitriptilin terhadap efek terapi pada pasien stroke iskemik dengan nyeri neuropati di Rumah Sakit Jogja yang diukur dengan menggunakan instrumen *Visual Analog Scale* (VAS)?
2. Bagaimana perbandingan penggunaan gabapentin dan amitriptilin terhadap kualitas hidup pada pasien stroke iskemik dengan nyeri neuropati di Rumah Sakit Jogja yang diukur dengan menggunakan instrument kuisioner *Brief Pain Inventory* (BPI) ?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian adalah :

1. Mengetahui perbandingan efek terapi penggunaan gabapentin dan amitriptilin pada pasien stroke iskemik dengan nyeri neuropati di Rumah Sakit Jogja yang diukur dengan menggunakan instrumen *Visual Analog Scale* (VAS).
2. Mengetahui perbandingan kualitas hidup penggunaan gabapentin dan amitriptilin pada pasien stroke iskemik dengan nyeri neuropati di Rumah Sakit Jogja yang diukur dengan menggunakan instrument kuisioner *Brief Pain Inventory* (BPI).

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian bermanfaat untuk :

1. Manajemen Rumah Sakit Jogja

Diharapkan dapat memberikan informasi dan masukan bagi rumah sakit dan segenap tenaga kesehatan yang ada sebagai bahan pertimbangan dalam penggunaan gabapentin dan amitriptilin sebagai terapi nyeri pada pasien *post stroke* iskemik di Rumah Sakit Jogja.

2. Pemerintah

Diharapkan dapat menjadi masukan dalam membuat kebijakan dan evaluasi penggunaan gabapentin dan amitriptilin untuk terapi nyeri *post stroke*

3. Peneliti

Dapat digunakan untuk memperdalam pengetahuan tentang penggunaan efek terapi gabapentin dan amitriptilin untuk terapi nyeri serta pengaruhnya pada kualitas hidup pasien *stroke*.

E. Keaslian Penelitian

Sejauh pengetahuan peneliti, penelitian tentang perbandingan efektivitas dan kualitas hidup penggunaan gabapentin dan amitriptilin sebagai terapi nyeri pada pasien *post stroke* iskemik belum pernah ada yang melaporkan baik dalam penelitian nasional dan internasional. Hingga saat ini yang telah dilakukan adalah kajian-kajian literature/ jurnal ilmiah tentang efek terapi penggunaan dari masing-masing obat tersebut dan tahun penelitiannya cukup lama.

Beberapa penelitian yang pernah dilakukan berkaitan dengan perbandingan efektivitas gabapentin dan amitriptilin adalah pada *Diabetic Peripheral Neuropathy Pain* (DPN) (Morello *et al.*, 1999) dan penderita dengan *Spinal Cord Injury* (Rintala *et al.*, 2007).

Perbedaan penelitian yang akan dilakukan adalah

Tabel 1. Penelitian Terdahulu yang Membandingkan Efek Terapi Amitriptilindan Gabapentin

Judul Penelitian	Tahun	Subyek Penelitian	Tipe Nyeri Neuropati
<i>Randomized Double-blind Study Comparing the Efficacy of Gabapentin with Amitrptyline on Diabetic Peripheral Neuropathy Pain</i>	1999	Penderita Nyeri Diabetes	Perifer
<i>Compatison of the Effectiveness of Amitiptyline and gabapentin on Chronic Neuropathic Pain in Persons With Spinal Cord Injury</i>	2007	Penderita Nyeri spinal cord	Sentral

Pada tabel 1 yang membedakan dengan penelitian yang akan dilakukan adalah pada subyek penelitian yaitu penderita *post stroke* yang mengalami nyeri.

Kajian penggunaan kuisioner *Brief Pain Inventory* telah banyak digunakan dalam penelitian mengenai nyeri salah satu judulnya *Pengalaman Nyeri Pada Pasien dengan Nyeri Kronis di RSUP Haji Adam Malik Medan* yang disusun oleh Sinambela (2002).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Stroke

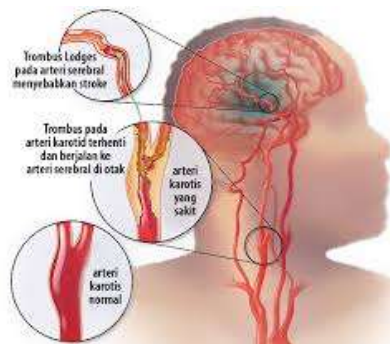
1. Definisi

Stroke atau dikenal sebagai *CVA (Cerebro-Vascular Accident)* atau *CVD (Cerebro-Vascular Disease)* atau *apoplexy*, adalah gangguan fungsi neurologi yang disebabkan gangguan aliran darah ke otak yang dapat timbul secara mendadak (dalam beberapa menit) atau secara cepat (dalam beberapa jam) dengan gejala atau tanda yang sesuai dengan daerah otak yang terganggu. Sesuai penyebabnya stroke dibagi menjadi dua, yaitu stroke iskemik dan stroke hemoragik (88% dan 12%) (Fagandan Hess., 2005; Kasper *et al.*, 2005 dan Laksmiasanti *et a.l.*, 2003).

2. Patofisiologi

Gangguan aliran darah ke otak dapat terjadi oleh beberapa sebab. Pada *carotid atherosclerosis* terjadi akumulasi lemak dan sel-sel mengalami inflamasi yang berefek pada arteri, bila diikuti dengan hipertropi sel otot polos arterial menghasilkan pembentukan plak. Pada keadaan stres plak akan pecah sehingga terjadi pemejangan kolagen, agregasi platelet dan pembentukan klot. Klot ini akan masuk dalam pembuluh darah sehingga menyebabkan penyumbatan dan gangguan aliran darah. Pada kasus *cardiogenic embolism*, pembentukan thrombus dan emboli menyebabkan penurunan *cerebral blood flow* dan akhirnya iskemik. Aliran darah menuju otak mempunyai nilai normal 50ml/100g per menit dan

keadaan ini dipelihara oleh rata-rata tekanan arteri 50-150 mmHg melalui proses *cerebralautoregulation*. Jika aliran darah otak menurun dibawah 20ml/100g per menit maka terjadi iskemik, dan jika penurunan terus terjadi sampai dibawah 12ml/100g per menit maka terjadi kerusakan otak yang *irreversible* yang disebut *infarction* (Fagan dan Hess., 2005).



Gambar 1. Patofisiologi Stroke Iskemik

Stroke iskemik disebabkan oleh blokade pada pembuluh darah di otak atau leher, terlihat gambar 1 terjadi tiga keadaan: trombosis, emboli, dan stenosis. Trombosis merupakan pembentukan klot yang disebabkan oleh pembentukan plak arteriosklerotik. Emboli adalah pergerakan klot dari bagian lain ke otak atau leher. Klot ini menyebabkan *artificial valves* di jantung atau menyebabkan atrial fibrilasi, sehingga atrial fibrilasi merupakan faktor resiko stroke. Stenosis adalah penyempitan arteri yang menuju otak atau arteri otak. Klot merupakan 2/3 penyebab stroke (Fagan dan Hess., 2005; Kasper *et al.*, 2005 dan Laksmiasanti *et al.*, 2003).

3. Faktor Resiko

Berbagai macam factor resiko dilaporkan patogenesis terjadinya stroke, namun faktor usia, hipertensi, merokok dan diabetes dikatakan sebagai faktor

resiko yang mendahului jenis stroke. Penyakit jantung juga banyak didapatkan dalam kaitan dengan stroke iskemik. Faktor resiko dibagi menjadi

1. Faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi : usia, jenis kelamin, ras, etnis, keturunan
2. Faktor resiko yang dapat dimodifikasi
 - a. Karena penyakit : diabetes, atrial fibrilasi, serangan jantung, hipertensi
 - b. Karena gaya hidup : merokok, kegemukan, penyalahgunaan obat, kurang olahraga, rendahnya estrogen (Dipiro *et al.*, 2008)

4. Tanda dan Gejala

Tanda dan gejala yang terjadi pada stroke antara lain: tidak dapat berbicara atau kesulitan bicara atau bicara sulit dimengerti. Pasien merasa lemah, tidak dapat berdiri atau tiba-tiba jatuh. Mati rasa tiba-tiba pada wajah, lengan kaki, pada satu sisi tubuh (hemi atau monoparesis). Hilangnya penglihatan atau kabur hanya pada satu mata, penglihatan ganda, vertigo dan aphasia (hilangnya kemampuan berekspresi) (Dipiro *et al.*, 2008).

5. Penatalaksanaan Stroke

Penanganan stroke tergantung lokasi terjadinya stroke di otak (dapat diketahui dengan *CTscan* atau *MRI*) dan juga jenis stroke (iskemik atau hemoragik) (Fagan dan Hess., 2005).

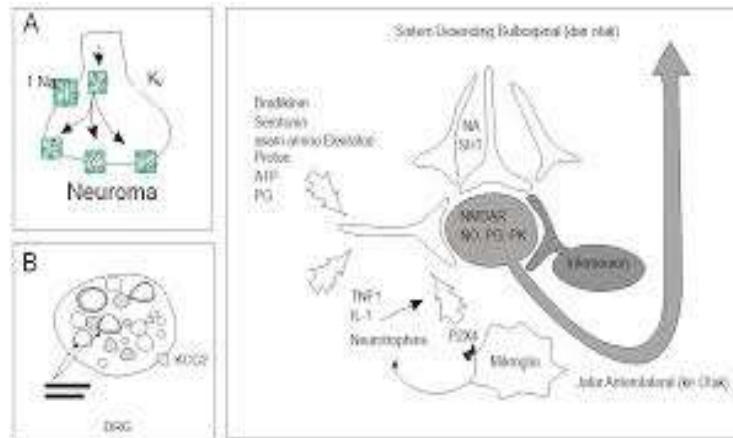
Penatalaksanaan stroke iskemik secara umum hanya dua obat yang direkomendasikan oleh Adams *et al* (2005) dengan grade A, yaitu *tPA* (*tissue*

Plasminogen Activator) pada 3 jam pertama serangan dan aspirin pada 48 jam onset. Pada stroke iskemik tujuan terapi adalah memelihara agar tekanan darah normal dan memperbaiki aliran darah dengan mencegah terjadinya klot kembali. Hal ini dilakukan dengan pemberian antihipertensi, antiplatelet atau antikoagulan. Sementara pemakaian *tPA* setelah lebih dari 3 jam serangan tidak dianjurkan (Adams *et al.*, 2005; Fagan dan Hess., 2005; Goldstien *et al.*, 2005; Kasper *et al.*, 2005 dan Vinks., 2006).

B. Nyeri Neuropati

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).

Meliala, 2004 menerangkan bahwa terdapat tiga proses utama dalam mekanisme atau patofisiologi nyeri yaitu sensitisasi perifer, sensitisasi sentral, dan disinhibisi. Gambaran skematik nyeri neuropati dapat dilihat pada gambar2



Gambar 2. Gambaran Skematik Nyeri Neuropati

Empat pendekatan molekuler untuk menjelaskan penyebab nyeri neuropati ini antara lain adalah (Jensen, 2002)

1. Akumulasi dan ekspresi saluran Na pada ujung nosiseptor (sensitisasi perifer)
2. Peningkatan aktivasi dari reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) dalam dorsal horn (sensitisasi sentral)
3. Pengurangan penghambatan GABA-ergik dan penghambatan serotonin dan nor epineprin (disinhibisi)
4. Perubahan penetrasi kalsium ke dalam sel (sebagai konsekuensi sensitisasi perifer dan sentral)

Penelitian klinis terkontrol yang dilakukan terhadap gabapentin, koyo lidokain 5%, opioid analgetik, tramadol dan antidepresan trisiklin memberikan suatu pendekatan pengobatan terhadap terapi nyeri neuropati. Rekomendasi pengobatan diringkas dalam tabel 2(Dworkin *et al.*, 2003)

Tabel.2 Terapi lini pertama untuk nyeri neuropati:

First-line Medications for Neuropathic Pain				
Medication	Beginning Dosage	Titration	Maximum Dosage	Duration of Adequate Trial
Gabapentin	100-300 mg every night or 100-300 mg 3 times daily	Increase by 100-300 mg 3 times daily every 1-7 d as tolerated	3600 mg/d (1200 mg 3 times daily); reduce if low creatinine clearance	3-8 wk for titration plus 1-2 wk at maximum tolerated dosage
5% Lidocaine patch	Maximum of 3 patches daily for a maximum of 12 h	None needed	Maximum of 3 patches daily for a maximum of 12 h	2 wk
Opioid analgesics*	5-15 mg every 4 h as needed	After 1-2 wk, convert total daily dosage to long-acting opioid analgesic and continue short-acting medication as needed	No maximum with careful titration; consider evaluation by pain specialist at dosages exceeding 120-180 mg/d	4-6 wk
Tramadol hydrochloride	50 mg once or twice daily	Increase by 50-100 mg/d in divided doses every 3-7 d as tolerated	400 mg/d (100 mg 4 times daily); in patients older than 75 y, 300 mg/d in divided doses	4 wk
Tricyclic antidepressants (eg, nortriptyline hydrochloride or desipramine hydrochloride)	10-25 mg every night	Increase by 10-25 mg/d every 3-7 d as tolerated	75-150 mg/d; if blood level of active drug and its metabolite is <100 ng/mL, continue titration with caution	6-8 wk with at least 1-2 wk at maximum tolerated dosage

*Dosages given are for morphine sulfate.

C. Nyeri *Post* Stroke

Nyeri *post* stroke yang terjadi menandakan bahwa tubuh mengalami kerusakan. Setiap nyeri pada penderita stroke memiliki rasa yang berbeda-beda. Rasa sakit tersebut dapat ringan atau berat dan hal ini bisa berlangsung dalam waktu yang singkat atau konstan.

Rasa sakit setelah stroke disebabkan oleh banyak hal karena melibatkan satu atau lebih jenis nyeri. Untuk itu perlu ditemukan penyebab dari rasa sakit sehingga dapat diobati.

Tipe nyeri *post* stroke dibagi menjadi 2:

1. Nyeri lokal

Nyeri lokal diakibatkan dari masalah fisik. Setelah bagian tubuh yang lumpuh (tidak bergerak) atau melemah, otot-otot dapat menjadi kaku dan kaku. Perubahan-perubahan dalam otot dapat menyebabkan rasa sakit. Nyeri ini sering dirasakan di sendi kemungkin akibat dari belajar cara-cara baru untuk berjalan,

berbaring atau duduk di satu tempat terlalu lama dan yang paling sering mengalami kekakuan di bahu. Penyebab umum lainnya adalah tekanan luka atau kram kaki menyakitkan di malam hari.

2. Nyeri Sentral

Nyeri sentral adalah akibat langsung dari kerusakan otak dari stroke. Sindrom ini ditandai dengan rasa sakit dan kelainan sensorik di bagian tubuh yang sesuai dengan otakwilayah yang telah terluka oleh lesi serebrovaskular. Kehadiran kehilangan sensori dan tanda-tanda hipersensitivitas pada daerah yang menyakitkan. Pasien sering mengalrai allodinia yaitu sensasi seperti sentuhan ringan yang dirasakan sebagai nyeri ketika mereka seharusnya tidak menyakitkan. Nyeri ini digambarkan sebagai terbakar atau sakit. Rasa sakit biasanya pada sisi tubuh yang terkena stroke. Hal ini sering konstan dan mungkin lebih buruk dari waktu ke waktu (National Stroke Association, 2006).

Beberapa hipotesa yang dapat menjelaskan patofisiologi dari nyeri *post* stroke sentral adalah

1. Ketidakseimbangan sentral

Terjadinya allodinia dan hiperalgesia menunjukkan ketidakseimbangan disentral karena bangkitan reseptor $A\delta$ serta akibat ketidakseimbangan inhibitor dan eksitatori spinal cord

2. Disinhibisi sentral

penurunan pengaruh inhibitor (GABA) spinal cord berkontribusi pada hipersensitisasi sentral.

3. Sensitisasi sentral

Terjadi kerusakan pada pusat saraf dari rangsangan asam amino yang berhubungan dengan aktivasi dari reseptor NMDA dan saluran natrium.

4. Teori Grill Illusion

Penelitian dilakukan Thunberg's grill tahun 1896 yang menyatakan nyeri bisa diakibatkan stimulus panas dan dingin.

Nyeri *post stroke* letak lesinya banyak terdapat di thalamus, lenticulocapsular hemorrhage, brainstem, dan cortisol. Nyeri ini dapat berkembang hingga 10 tahun setelah lesi serebrovaskular dengan onset paling dini sekitar 1 minggu tergantung daerah mana yang terkena (Kumar G, 2009).

D. Gabapentin

Gabapentin pada umumnya digunakan untuk obat antiepilepsi. Mempunyai mekanisme kerja dengan meningkatkan transmisi inhibitory GABAergik sedangkan mekanisme gabapentin untuk analgesic dengan cara masuk ke dalam sel untuk berinteraksi dengan reseptor $\alpha 2\delta$ yang merupakan subunit dari Ca^{2+} -channel (Nicholson, 2006). Data dari Massachusetts General Hospital Pain Center, Harvard Medical School di Boston menunjukkan gabapentin pada clinical data dapat digunakan untuk *PostHerpetic Neuralgia*(HPN), *Diabetic Peripheral Neuropathy*, *Multiple Sclerosis* (MS), *Neuropathic Cancer Pain*, *Miscellaneous* sedangkan data pre klinik sudah banyak percobaan yang menunjukkan gabapentin dapat menguntungkan untuk nyeri neuropathi seperti nyeri nosiseptip, allodinia, dan hiperalgesia(Mao dan Chen , 2000).

Efek samping dari gabapentin adalah mengantuk dan pusing, dan yang lebih jarang, gejala gastrointestinal dan edema perifer ringan. Semua efek ini memerlukan penyesuaian dan pemantauan dan dosis tetapi biasanya tidak menimbulkan penghentian obat. Untuk mengurangi efek samping dan meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan, gabapentin harus dimulai pada dosis rendah 100- 300 mg dalam dosis tunggal pada waktu tidur atau 100 sampai 300 mg 3 kali sehari-dan kemudian dititrasikan setiap 1 sampai 7 hari sebanyak 100 sampai 300 mg bila mampu ditoleransi. Meskipun 3 kali sehari adalah target dosis, titrasi lebih cepat dicapai jika sebagian dari dosis harian awal diberikan pada waktu tidur untuk membatasi sedasi pada siang hari. Sasaran dosis yang menunjukkan manfaat pengobatan gabapentin untuk nyeri neuropati berkisar dari 1800 mg / hari (Dworkin *et al.*, 2003).

Gabapentin untuk terapi nyeri dapat dirasakan efeknya setelah 1-2 minggu pemakaian awal gabapentin tapi bisa lebih lama untuk pasien yang mengalami nyeri lebih parah namun beberapa pasien juga mengalami efek yang menguntungkan segera setelah memakai gabapentin. Untuk jangka pemakaian bila dirasakan gabapentin membantu mengurangi nyeri maka digunakan setidaknya 2-3 bulan (Anonim, 2010).

E. Amitriptilin

Memiliki mekanisme kerja menghambat re-uptake 5-HT (serotonin) dan norepinephrine (NE). Amitriptilin termasuk golongan obat antidepresan trisiklin (TCA). Masalah utama dengan penggunaan TCA adalah efek sampingnya, TCA

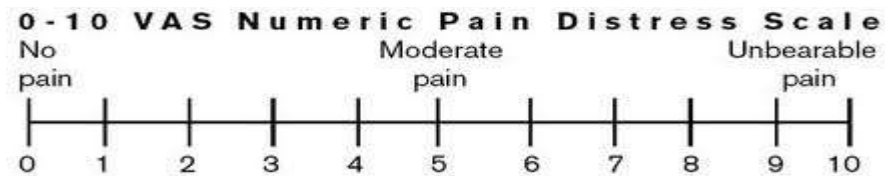
harus digunakan hati-hati pada pasien dengan riwayat penyakit jantung, glaukoma, retensi urin, atau neuropati otonom. Oleh karena itu, skrining elektrokardiogram untuk memeriksa kelainan konduksi jantung direkomendasikan sebelum mulai pengobatan dengan TCA, terutama pada pasien yang berumur lebih dari 40 tahun. Uji klinis TCA untuk nyeri neuropati umumnya meneliti amitriptilin, namun obat ini tidak dianjurkan pada pasien lanjut usia karena risiko efek samping yang signifikan seperti masalah keseimbangan dan gangguan kognitif. Efek samping lebih ringan dari TCA termasuk sedasi, efek antikolinergik (misalnya, mulut kering atau sembelit), hipotensi postural, dan penambahan berat badan. Nortriptyline dan hidroklorida desipramin memiliki efek samping lebih sedikit dan umumnya lebih baik ditoleransi daripada amitriptilin.

Untuk mengurangi efek samping dan meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan, TCA harus dimulai pada dosis rendah 10 hingga 25 mg dalam dosis tunggal pada jam tidurdan kemudian dititrasi setiap 3 sampai 7 hari dengan 10 sampai 25 mg / hari sesuai toleransi. Meskipun efek analgesik TCA telah diperkirakan terjadi pada dosis lebih rendah dari efek antidepresan, tidak ada bukti sistematis yang mendukung hal ini. Sebuah percobaan yang memadai dari TCA akan berlangsung 6 sampai 8 minggu dengan setidaknya 1 sampai 2 minggu pada dosis ditoleransi maksimum (Dworkin *et al.*, 2003).

F. Visual Analog Scale (VAS)

Cara untuk menilai intensitas nyeri yaitu dengan menggunakan *Visual Analog Scale* (VAS). Skala 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 terberat). Nilai VAS 0 - <4 = nyeri ringan, 4 - <7 = nyeri sedang dan 7-10 = nyeri berat (Raylene, 2008) seperti terlihat dalam gambar 3.



Gambar 3. Visual Analog Scale

G. Brief Pain Inventory

Brief Pain Inventory merupakan salah satu cara penilaian yang digunakan untuk menilai karakter nyeri dan kualitas hidup pasien melalui wawancara dan riwayat pengobatan pasien. Penilaian ini harus secara teratur dan mendokumentasikan penilaian sehingga bisa menggambarkan: aktivitas umum, suasana hati, kemampuan berjalan, pekerjaan, hubungan dengan orang lain, kualitas tidur, dan cara menikmati hidup. Kuisioner ini memiliki skor dimana skor paling rendah menunjukkan kualitas hidup yang lebih baik.

H. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Perilaku Nyeri

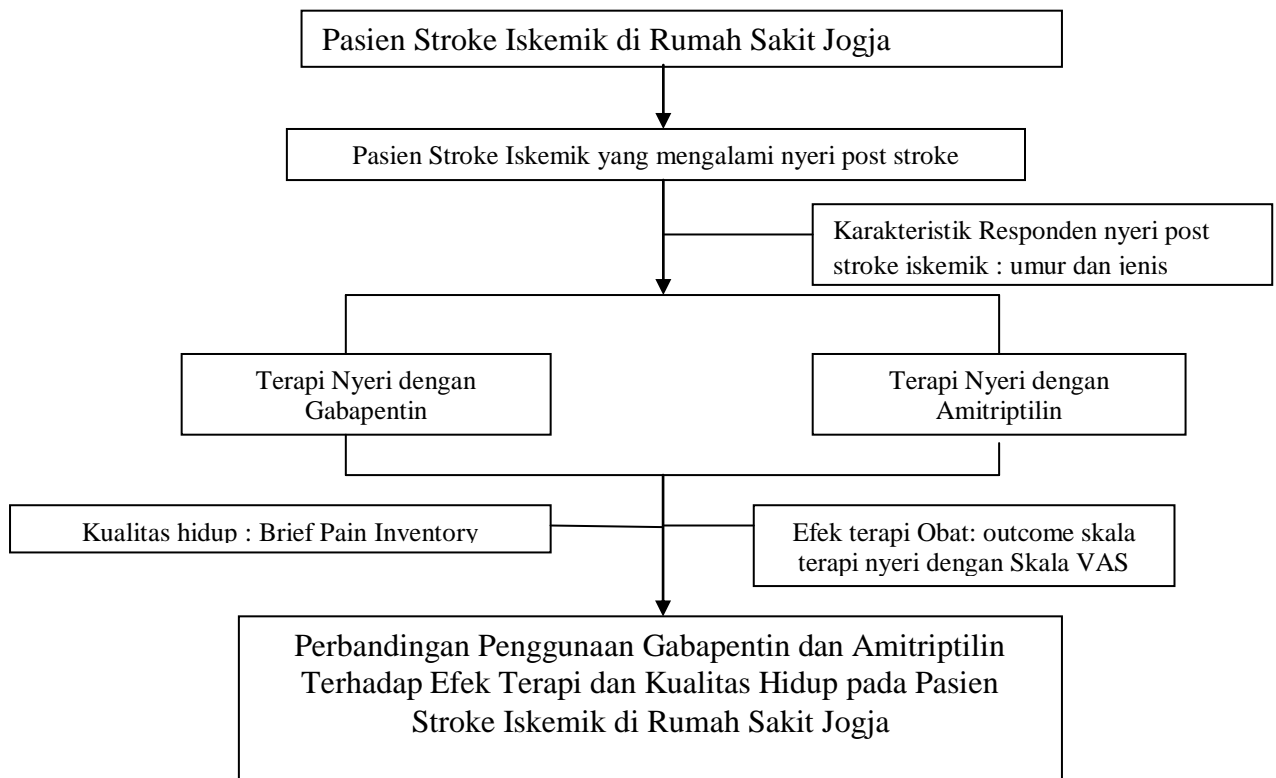
1. Jenis kelamin

Pada umumnya wanita menunjukkan ekspresi emosional yang lebih kuat pada saat mengalami nyeri. Menangis misalnya, adalah hal atau perilaku yang sudah dapat diterima pada wanita sementara pada laki-laki hal ini dianggap hal yang memalukan

2. Usia

Usia merupakan variabel yang penting dalam merespon nyeri. Cara lansia merespon nyeri dapat berbeda dengan orang yang berusia lebih muda. Lansia cenderung mengabaikan nyeri dan menahan nyeri yang berat dalam waktu yang lama sebelum melaporkannya atau mencari perawatan kesehatan (Brunner & Suddarth, 2001).

I. Kerangka Konseptual



Gambar 4. Kerangka Konseptual

J. Landasan Teori

Dari kerangka tersebut, disusunlah landasan teori sebagai berikut:

Efek terapi penggunaan gabapentin dan amitriptilin untuk terapi nyeri *post* stroke dan pengukuran kualitas hidup perlu ditelaah agar pemilihan terapi yang tepat dan efektif dapat ditegakkan sehingga dapat membantu pihak klinisi rumah sakit dalam melakukan pilihan terapi yang efektif pada pengobatan nyeri *post* stroke.

Hasil Penelitian yang melakukan kajian perbandingan efek terapi gabapentin dan amitriptilin yaitu pada *Diabetic Peripheral Neuropathy Pain* (DPN) (Morello *et al.*, 1999) menyatakan efek terapi antara gabapentin dan amitriptilin tidak ada perbedaan secara statistika dalam mengurangi nyeri, sedangkan pada penelitian pada penderita dengan *Spinal Cord Injury* (Rintala *et al.*, 2007) dinyatakan bahwa amitriptilin lebih efektif dibandingkan difenhidramin dan gabapentin tidak berbeda secara statistik dengan difenhidranin pada penderita *spinal cord injury*. Hasil kedua penelitian tersebut memiliki hasil yang berbeda sehingga kemungkinan akan terjadi perbedaan bila kedua obat tersebut digunakan pada pasien stroke iskemik.

K. Hipotesis

Berdasarkan uraian di atas, maka hipotesis penelitian ini adalah:

1. Tidak terdapat perbedaan efek terapi pada penggunaan gabapentin dan amitriptilin untuk mengatasi nyeri neuropati pada pasien stroke iskemik.
2. Tidak terdapat perbedaan kualitas hidup pada penggunaan gabapentin dan amitriptilin pada pasien nyeri neuropati stroke iskemik

BAB III

METODE PENELITIAN

A. Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian adalah eksperimental dengan rancangan penelitian *Quasy Eksperimental Design* yang dilakukan terhadap pasien stroke iskemik yang mengalami nyeri *post* stroke yang datang berobat di Rumah Sakit Jogja. Metode pengambilan data dilakukan secara prospektif yang dilakukan pemeriksaan dan pengisian VAS dan kuisioner *Brief Pain Inventory*. Data penelitian adalah data kualitatif dan kuantitatif.

B. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Jogja selama tanggal 22 April-31 Juli 2013.

C. Jenis dan Sumber Data

Penelitian ini menggunakan data primer berupa form pengumpulan data berisi skala VAS dan kuisioner. Kuisioner yang digunakan *Brief Pain Inventory* dalam bentuk bahasa Inggris yang diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia. Kuisioner telah dilakukan uji validasi dan reliabilitas.

D. Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien stroke iskemik di Rumah Sakit Jogja yang mengalami nyeri *post* stroke dari tanggal 22 April 2013 – 31 Juli 2013.

E. Jumlah Sampel Penelitian

Sampel pada penelitian ini terdapat 2 kelompok pasien nyeri *post* stroke iskemik, dimana kelompok pertama diberi perlakuan pemberian amitriptilin dan kelompok kedua diberikan pemberian gabapentin. Pengambilan sampling berdasarkan consecutive sampling yaitu semua subyek yang memenuhi subyek penelitian akan diambil sampai besar sampel terpenuhi (Dahlan, 2010)

Jumlah subyek penelitian yang masuk dalam sampel akan dihitung menggunakan rumus (Dahlan, 2010):

$$n = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta}) S}{x_1 - x_2} \right]^2$$

Keterangan:

n = Besar sampel

$Z_{\alpha/2}$ = deviat baku alpha ($\alpha = 5\%$, $Z_{\alpha/2} = 1,96$)

Z_{β} = deviat baku beta ($\beta = 10\%$, $Z_{\beta} = 1,28$)

S = Simpang baku dari selisih nilai antar kelompok

$X_1 - X_2$ = Selisih minimal rerata yang dianggap bermakna

Simpang baku gabungan diambil dari kepustakaan sedangkan Z_{α} , Z_{β} , $X_1 - X_2$ ditetapkan peneliti. Dari penelitian Rintala (2007) didapat :

Obat	N	Mean	SD
Gabapentin	22	4,85	2,86
Amitriptilin	22	3,46	2,09

Dari data tersebut dihitung simpang baku gabungan dengan rumus:

$$(Sg)^2 = \frac{(S_1^2 \times (n_1 - 1) + S_2^2 \times (n_2 - 1))}{n_1 + n_2 - 2}$$

$$= \frac{(2,09^2 \times (22-1) + 2,86^2(22-1))}{22 + 22 - 2} = 6,27385$$

$$Sg = \sqrt{6,27385} = 2,5$$

Ditentukan $X_1 - X_2 = 2$

$$n = 2 \left[\frac{(Z_\alpha + Z_\beta) S}{x_1 - x_2} \right]^2$$

$$n = 2 \left[\frac{(1,96 + 1,28) 2,5}{2} \right]^2$$

$$n = 32,805$$

Berdasarkan rumus penentuan jumlah sampel, maka ditemukan perkiraan jumlah sampel yang digunakan adalah sebesar 32,805 dibulatkan menjadi 33. Jadi, total perkiraan minimal jumlah sampel adalah 33 pasien per kelompok.

F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi :

1. Pasien berumur 30-80 tahun
2. Pasien mengalami stroke iskemik
3. Data nyeri *post* stroke iskemik
4. Menerima amitriptilin tunggal dan gabapentin tunggal serta hanya menerima terapi standar penyakit stroke (obat anti hipertensi dan obat antiplatelet)
5. Pasien sadar dan dapat berkomunikasi

6. Bersedia menjadi subyek penelitian

Kriteria eksklusi:

1. Pasien demensia
2. Pasien dengan gangguan fungsi kognitif

G. Variabel Penelitian

1. Variable tergantung : tingkatan/ intensitas nyeri diukur dengan *Visual Analog Scale* (VAS), perbandingan kualitas hidup dengan kuisioner *Brief Pain Inventory*.
2. Variabel bebas : tindakan diberikan pengobatan amitriptilin tunggal dan gabapentin tunggal.

H. Definisi Operasional Penelitian

Definisi operasional yang akan diteliti adalah:

1. Pasien stroke iskemik adalah pasien yang didiagnosis oleh dokter mengalami stroke iskemik biasanya terjadi akibat terjadi blockade pembuluh darah bisa karena emboli atau thrombosis.
2. Pasien nyeri *post* stroke adalah pasien yang didiagnosis dokter terkena serangan stroke iskemik dan mengalami nyeri setelah kejadian stroke tersebut.
3. Penggunaan Gabapentin
Pasien menerima gabapentin dengan dosis 100mg yang dikonsumsi 2 kali sehari. Observasi minimal 1 bulan dan dievaluasi efek obat sebagai terapi nyeri dengan *Visual Analog Scale* (VAS) setiap 2 minggu.

4. Penggunaan Amitriptilin

Pasien menerima amitriptilin dengan dosis 12,5 mg yang dikonsumsi 2 kali sehari. Observasi minimal 1 bulan dan dievaluasi efek obat sebagai terapi nyeri dengan *Visual Analog Scale* (VAS) setiap 2 minggu.

5. VAS adalah alat ukur untuk intensitas nyeri dimana terdapat skala angka 0 (tanpa nyeri) sampai angka 10 (nyeri terberat). Skala dibagi menjadi 3 tingkatan yaitu Nilai VAS 0 - <4 = nyeri ringan, 4 - <7 = nyeri sedang dan 7-10 = nyeri berat
6. Kuisioner *Brief Pain Inventory* (BPI) adalah kuisioner short form *Brief Pain Inventory* yang digunakan ditujukan untuk menilai karakter nyeri, dan menyangkut kualitas hidup pasien. Penggunaan kuisioner BPI dilakukan pengukuran 2 kali, sebelum menerima perlakuan dan diakhir setelah menerima perlakuan (1 bulan). Alat ukurnya menilai kualitas hidup terdapat skala angka 0 (tidak mengganggu) dan angka 10 (sangat mengganggu).
7. Usia adalah lama waktu hidup responden sampai dengan waktu penelitian. Dibagi menjadi 3 kelompok : usia <40 tahun, usia 40-60 tahun, dan usia >60 tahun.
8. Jenis kelamin adalah identitas responden saat mengadakan penelitian baik secara fisik maupun biologis. Hasil ukurnya adalah pria dan wanita.

I. Jalannya Penelitian

Penelitian dilakukan dengan tahapan sebagai berikut :

1. Tahap persiapan

Tahapan ini meliputi pengurusan *etichal clearance* penelitian dan ijin rumah sakit sebagai tempat penelitian serta persiapan lembar pencatatan data pasien dan kuisioner.

2. Tahap pelaksanaan

Pelaksanaan penelitian dilakukan dalam bentuk kegiatan :

- a. Penderita yang secara klinis didiagnosa oleh dokter terkenanyeri *post stroke* iskemik di Rumah Sakit Jogja diberikan *informed consent* sebagai bentuk kesediaan menjadi responden pada penelitian ini yang sebelumnya diberikan penjelasan mengenai tujuan penelitian, pengukuran intensitas nyeri dan kuisoner kualitas hidup. Untuk intensitas nyeri dinilai pada saat pemeriksaan awal kemudian setiap 2 minggu sekali setelah diberikan pengobatan amitriptilin tunggal atau gabapentin tunggal dilakukan kembali dan dievaluasi hingga minimal 1 bulan dengan menggunakan *Visual Analog Scale* (VAS) sedangkan pengukuran kualitas hidup dengan kuisoner *Brief Pain Inventory* dilakukan 2 kali sebelum menerima perlakuan dan diakhir setelah menerima perlakuan (1 bulan).
- b. *Visual Analog Scale* (VAS) terdiri dari skala 0-10. Pemeriksaan VAS akan dibantu oleh peneliti yang sebelumnya pasien diperkenalkan mengenai VAS, untuk tidak nyeri ujung sebelah kiri dan untuk paling nyeri di ujung kanan setelah itu pasien menentukan sendiri kualitas nyeri yang dirasakan pada setiap kali di evaluasi. Sedangkan pengisian kuisoner didampingi langsung oleh peneliti dengan begitu responden dapat bertanya apabila kurang jelas. Kemudian peneliti melakukan pengecekan setelah pengisian kuisoner selesai diisi dan dikembalikan responden.

3. Tahap pengolahan dan analisis data

Data dari pasien dan data dari kuisoner setelah terkumpul akan dilakukan pengolahan dan analisis data sesuai metode analisis yang digunakan.

J. Pengolahan dan Analisis Data

Data penelitian diolah dengan cara sebagai berikut :

1. Analisis deskriptif dari karakteristik subyek penelitian (umur dan jenis kelamin).
2. Analisis uji signifikansi data VAS dan kuisioner Brief Pain Inventory dengan metode statistik *student t-test* tingkat kepercayaan 95

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian telah dilaksanakan dari tanggal 22 April sampai dengan 31 Juli 2013 dengan menggunakan *consecutive sampling*. Pasien penelitian ini adalah pasien nyeri *post stroke* iskemik yang berjumlah 57 pasien. Pasien selanjutnya dialokasikan menjadi 2 kelompok yaitu kelompok gabapentin (n=31) dan kelompok amitriptilin (n=26). Selama penelitian terdapat 16 pasien yang tidak meneruskan/mengundurkan diri dari penelitian terdiri dari kelompok gabapentin 8 orang dan kelompok amitriptilin 8 orang, dengan perincian tersaji dalam tabel 3:

Tabel 3. Data Pasien Nyeri *Post Stroke* Iskemik yang Drop Out Penelitian di Poli Saraf Rumah Sakit Jogja.

Keterangan Drop Out	Gabapentin N=8	Amitriptilin N=8
Alamat dan telepon tidak jelas	5	2
Terkena Efek Samping Obat	1	5
Double terapi	2	1

Pada tabel 3 terlihat pada kelompok gabapentin 2 pasien *double* terapi, 1 pasien mengalami efek samping obat dan 5 pasien sulit dihubungi dengan alamat tidak jelas sedangkan pada kelompok amitriptilin 1 pasien *double* terapi, 5 orang mengalami efek samping obat dan 2 pasien sulit dihubungi dengan alamat tidak jelas. Pada akhir penelitian dijumpai 41 pasien (23 pasien kelompok gabapentin dan 18 pasien kelompok amitriptilin) yang melengkapai prosedur penelitian dan seluruhnya diikutkan dalam analisis.

A. Karakteristik Pasien

Sebanyak 23 pasien kelompok gabapentin dan 18 pasien kelompok amitriptilin yang telah masuk kriteria inklusi dan setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian ini. Selengkapnya disajikan dalam tabel 4.

Tabel 4. Karakteristik Demografi Pasien Nyeri *Post Stroke Iskemik* yang Mengikuti Penelitian di Poli Saraf Rumah Sakit Jogja.

Karakteristik Responden	Gabapentin		Amitriptilin		Value
	N	%	N	%	
<u>Jenis Kelamin</u>					
• Pria	16	69,6	8	44,4	0,105
• Wanita	7	30,4	10	55,6	
<u>Usia</u>					
• < 40 tahun	0	0	1	5,6	0,436
• 40 tahun – 60 tahun	10	43,5	9	50	
• >60 tahun	13	42,5	8	44,4	
<u>Pendidikan</u>					
• Sekolah Dasar	7	30,4	9	50	0,283
• Sekolah Menengah Pertama	4	17,4	5	27,8	
• Sekolah Menengah Atas	9	39,1	3	16,6	
• Diploma	3	13,1	1	5,6	
<u>Pekerjaan</u>					
• Tidak bekerja	17	74	12	66,7	0,151
• Wiraswasta	3	13	6	33,3	
• Swasta	3	13	0	0	

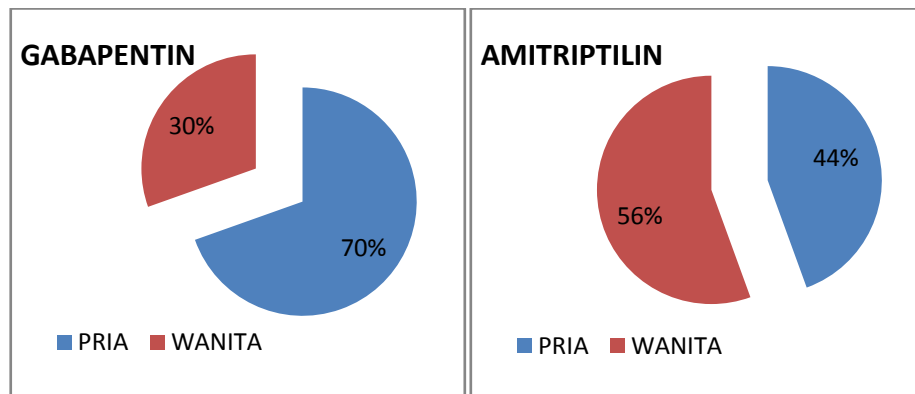
Menggunakan uji *chi square*

Seperti tercantum dalam tabel 4 karakteristik subyek penelitian dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, usia, tingkat pendidikan, dan pekerjaan. Untuk mengetahui homogenitas subyek penelitian, dilakukan analisa statistik menggunakan uji *chi square*. Hasil analisa statistik menunjukkan tidak ada

perbedaan yang bermakna pada tiap karakteristik subyek penelitian, sehingga subyek penelitian ini homogen. Berikut pembahasan mengenai tiap karakteristik.

5. Karakteristik pasien nyeri *post* stroke iskemik di rumah sakit jogja berdasarkan jenis kelamin

Subyek penelitian terdiri atas 24 laki-laki dan 17 perempuan dengan perincian pada kelompok gabapentin 16 pasien laki-laki dan 7 perempuan sedangkan kelompok amitriptilin 8 pasien laki-laki dan 10 pasien perempuan. Data tersaji dalam gambar 5.

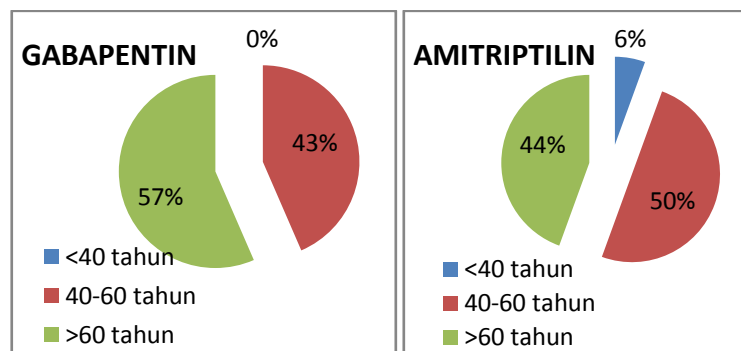


Gambar 5. Karakteristik Pasien Nyeri *Post* Stroke Iskemik di Rumah Sakit Jogja Berdasarkan Jenis Kelamin

Data menunjukkan kelompok gabapentin lebih banyak pasien berjenis kelamin laki-laki sedangkan pada kelompok amitriptilin lebih banyak pasien berjenis kelamin perempuan namun setelah diuji analisis didapatkan *nilai p value* 0,105 yang artinya tidak berbeda secara statistik. Pada umumnya wanita lebih dapat menunjukkan ekspresi emosional yang lebih kuat sehingga dapat menentukan skala skor VAS dibandingkan pria.

1. Karakteristik pasien nyeri *post* stroke iskemik di rumah sakit jogjaberdasarkan usia

Data penelitian mengenai usia pasien dikategorikan menjadi 3 tingkat yaitu: usia <40, usia 40-60, usia >60. Pada kelompok gabapentin terdapat 10 orang berusia 40-60 tahun dan 13 orang berusia >60 tahun sedangkan pada kelompok amitriptilin 1 orang berusia <40 tahun, 9 orang berusia 40-60 tahun dan 8 orang berusia >60 tahun. Data tersaji dalam gambar 6.

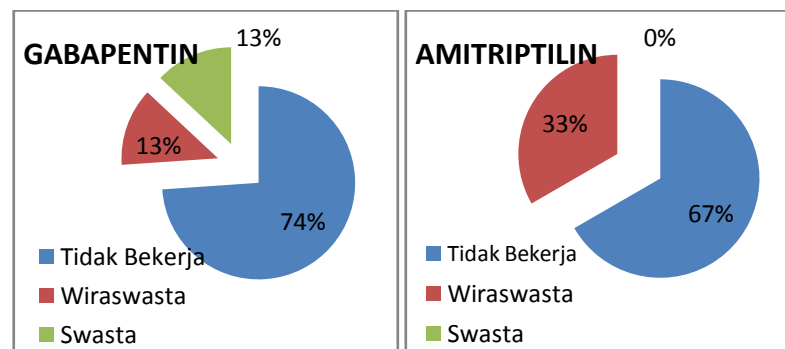


Gambar 6. Karakteristik Pasien Nyeri *Post* Stroke Iskemik di Rumah Sakit Jogja Berdasarkan Usia

Usia merupakan variabel yang penting dalam merespon nyeri. Cara lansia merespon berbeda dengan orang yang berusia lebih muda. Lansia cenderung mengabaikan nyeri atau menahannya meskipun mengalami perubahan neurofisiologis dan mungkin mengalami penurunan persepsi sensorik stimulus serta peningkatan ambang nyeri (Brunner & Suddarth, 2001). Pada penelitian ini didapatkan *nilai p value* 0,436 yang artinya tidak berbeda secara statistik antara kelompok gabapentin maupun kelompok amitriptilin.

2. Karakteristik pasien nyeri *post* stroke iskemik di rumah sakit jogjaberdasarkan riwayat pekerjaan

Karakteristik pekerjaan pasien dalam penelitian ini dibagi menjadi 3 kategori yaitu tidak bekerja, wiraswasta, dan pegawai swasta. Berdasarkan karakteristik pekerjaan kelompok gabapentin terdiri dari 17 pasien tidak bekerja, 3 pasien wiraswasta, dan 3 pasien pegawai swasta sedangkan pada kelompok amitriptilin 11 pasien tidak bekerja dan 7 pasien wiraswasta. Data tersaji dalam gambar 7.

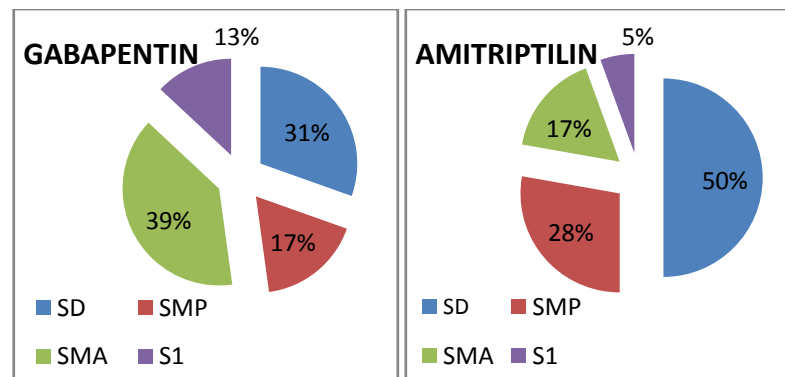


Gambar 7. Karakteristik Pasien Nyeri *Post* Stroke Iskemik di Rumah Sakit Jogja Berdasarkan Pekerjaan

Pekerjaan dapat membuat tekanan tersendiri sehingga dapat mempengaruhi kualitas hidup. Pada penelitian ini didapatkan hasil analisis perbandingan kelompok gabapentin maupun kelompok amitritilin menunjukkan *p value* 0283 yang artinya tidak berbeda secara statistik antara kelompok gabapentin maupun kelompok amitritilin.

3. Karakteristik pasien nyeri *post* stroke iskemik di rumah sakit jogjaberdasarkan tingkat pendidikan

Karakteristik pendidikan pasien dalam penelitian ini dibagi menjadi 5 kategori yaitu SD, SMP, SMA, S1/S2. Pada kelompok gabapentin 7 pasien SD, 4 pasien SMP, 9 pasien SMA, dan 3 pasien S1/S2 sedangkan pada kelompok amitriptilin 9 pasien SD, 5 Pasien SMP, 3 pasien SMA, dan 1 pasien S1/S2 dengan uji analisis didapatkan *p value* 0,151 yang artinya tidak berbeda secara statistik antara kelompok gabapentin maupun kelompok amitritilin. Data tersaji dalam gambar 8.



Gambar 8. Karakteristik Pasien Nyeri *Post* Stroke Iskemik di Rumah Sakit Jogja Berdasarkan Pendidikan

Tingkat pendidikan berpengaruh dalam memberikan respon terhadap segala sesuatu yang datang dari luar, dimana pada seseorang dengan pendidikan tinggi akan memberikan respon lebih rasional daripada yang berpendidikan menengah atau rendah. Menurut Asri (2006), tingkat pendidikan mempengaruhi persepsi seseorang dalam merasakan nyeri pada proses modulasi. Proses modulasi inilah yang menyebabkan persepsi nyeri menjadi subyektif dan ditentukan oleh makna atau arti suatu input nyeri. Penelitian ini hanya melihat karakteristik pendidikan

pasien tanpa melihat hubungan antara tingkat pendidikan dengan skala nyeri pasien.

B. Karakteristik nyeri *post stroke*

Karakteristik nyeri dilakukan untuk melihat jenis dari rasa nyeri tersebut untuk mengetahui jenis nyeri pada pasien *post stroke* iskemik dan hasilnya dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Karakteristik Nyeri Pasien *Post Stroke* Iskemik Di Poli Saraf Rumah Sakit Jogja.

Karakteristik nyeri	Jumlah Pasien	Karakteristik nyeri	Jumlah Pasien
Kaku	34	Menghukum kejam	2
Berat	21	Panas terbakar	1
Cekot-cekot	10	Tertusuk pisau	1
Ngilu	10	Membuat cemas	1
Melelahkan hingga loyo	7	Diremet-remet	1
Nyeri jika disentuh	4		

Klasifikasi nyeri dibagi menjadi 3: nyeri nosiseptif, nyeri neuropati dan nyeri fungsional. Pada nyeri nosiseptif terjadi nyeri pada reseptor diujung saraf bebas yang ada dikulit, persendian, otot, dan visceral sedangkan pada nyeri neuropati disebabkan adanya lesi pada sistem saraf sentral maupun periperal dimana bersifat konstan dan hilang muncul serta bersifat epikritik (tajam dan menyetrum) yang ditimbulkan oleh serabut A δ yang rusak dengan lokalisasi tak jelas yang disebabkan oleh serabut C yang abnormal (Argoff,2002). Nyeri neuropati dapat menghasilkan disestesia (ketidaknyaman dan sensasi berbeda dari sensasi nyeri biasa). Karakteristik nyeri disestesia seperti sensasi terbakar, kesemutan, rasa

kebal, sensasi seperti ditekan, diperas, tajam seperti disengat listrik(Raylene, 2008).

Iskemia, keracunan zat tonik dan gangguan metabolic dapat menyebabkan lesi serabut saraf aferen dan lesi tersebut mengubah fungsi saraf sensorik sehingga aktivitas serabut saraf aferen menjadi abnormal. Menurut Nicholson (2006), nyeri yang dialami *post* stroke merupakan nyeri neuropati sentral karena menyerangnya di otak. Pada penelitian ini hanya melihat karakteristik nyeri dari pasien stroke, dari tabel 5 menunjukkan karakteristik nyeri pada pasien stroke iskemik lebih dirasakan kaku, berat, ngilu dan cekot-cekot yang dapat mengganggu aktivitas sehari-hari

C. Analisis *Visual Analog Scale*

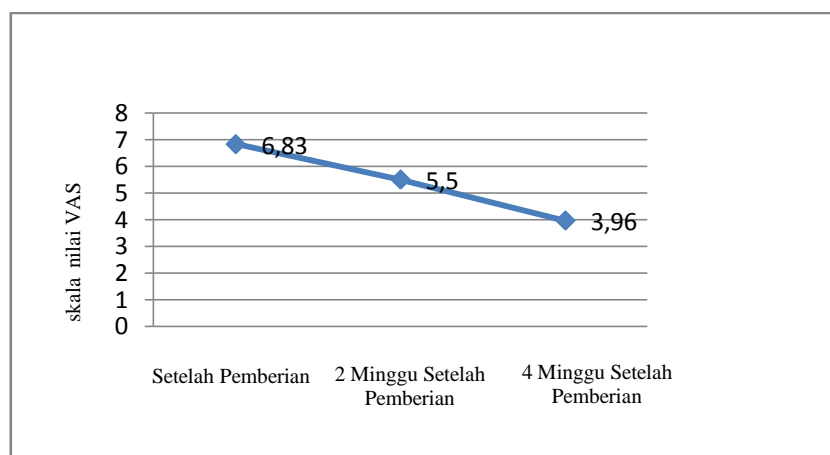
Skala dalam penelitian ini menggunakan nilai VAS dengan rentang 0-10 dimana nilai VAS 0-3 untuk nyeri ringan, nilai VAS 4-6 untuk nyeri sedang dan 7-10 untuk nyeri paling hebat(Raylene, 2008).

Penilaian nyeri setiap pasien menunjukkan berbeda-beda untuk mengetahui apakah mengalami penurunan bermakna maka digunakan uji hipotesis *paired sample t-test* jika memenuhi syarat (distribusi data normal), jika tidak memenuhi syarat maka menggunakan wilcoxon (non parametric). Metode analitik yang digunakan menggunakan Shapiro-wilk dikarenakan sampel yang diuji <30 sampel.

Nyeri neuropati kurang responsif pada obat analgesik golongan NSAID dan opioid (Mao dan Chen, 2000) sehingga dicoba diberikan obat antikonvulsan dan antidepresant trisiklik sebagai terapi nyeri neuropati.

1. Efek terapi gabapentin untuk mengurangi intensitas nyeri *post stroke*

Gabapentin merupakan obat yang biasa digunakan sebagai terapi epilepsi dengan mekanisme kerja meningkatkan konsentrasi GABA pada cairan cerebrospinal pasien dan sejak 1998 gabapentin mulai digunakan untuk terapi nyeri neuropati dengan mekanisme gabapentin mampu masuk ke dalam sel untuk berinteraksi dengan reseptor $\alpha 2\delta$ yang merupakan subunit dari Ca^{2+} -channel (Nicholson, 2006). Dari Uji normalitas pada gabapentin didapatkan sebelum pemberian dan setelah 4 minggu pemberian data terdistribusi tidak normal sedangkan setelah 2 minggu data terdistribusi normal. Untuk menguji efek terapi gabapentin menggunakan non parametric yaitu uji wilcoxon. Data akan disajikan dalam bentuk gambar dan tabel untuk memudahkan melihat penurunan nilai VAS secara visualisasi.



Gambar 9. Kurva Penurunan Nilai Vas Setelah Pemberian Gabapentin 2 Minggu dan 4 Minggu

Tabel 6. Hasil Analisis perbandingan skor nyeri menggunakan VAS dari sebelum pemberian, 2 Minggu, dan 4 minggu setelah pemberian gabapentin di Poli Saraf Rumah Sakit Jogja

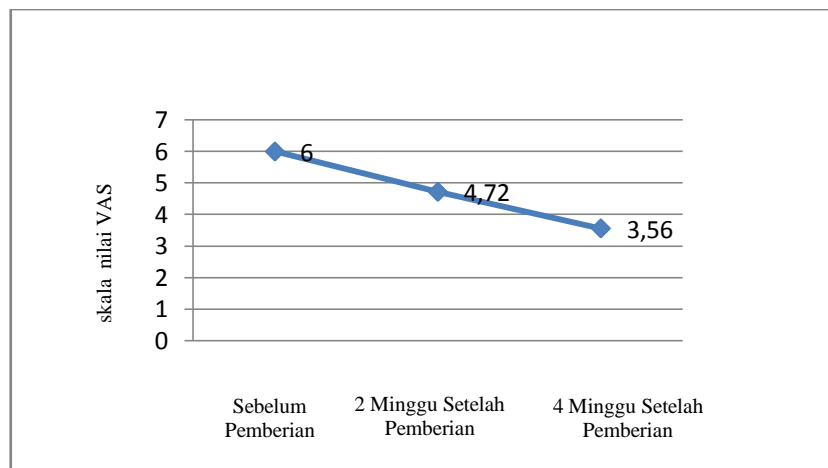
Pengukuran VAS	N	Mean±SD
Sebelum Pemberian	23	6,83±1,61
2 Minggu setelah Pemberian	23	5,52±1,65
4 Minggu setelah Pemberian	23	3,96±1,52

Padatabel 6 dapat diketahui secara matematis terdapat penurunan sebesar 1,31 dari minggu sebelum pemberian hingga 2 minggu setelah pemberian gabapentin. Nilai signifikan dari rentang 2 minggu didapatkan 0,00 ($p < 0,05$) yang menunjukkan penurunan sebesar 1,31 berbeda secara statistik. Penggunaan gabapentin setelah 4 minggu secara matematis terdapat penurunan sebesar 2,87. Dari uji statistik selisih nilai VAS minggu ke 0 dan ke-4 kelompok gabapentin ini didapatkan nilai signifikan 0,00 ($p < 0,05$) yang menunjukkan penurunan sebesar 2,87 berbeda secara statistik. Pada penelitian ini dapat menunjukkan bahwa penggunaan gabapentin 100mg sehari 2 kali selama 1 bulan berefek dalam menurunkan tingkat nyeri, hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan gabapentin dapat dirasakan efeknya setelah 1-2 minggu pemakaian dan membantu mengurangi nyeri bila digunakan setidaknya 2-3 bulan (Anonim, 2010).

2. Efek terapi amitriptilin untuk menurunkan nilai intensitas nyeri *post stroke*

Amitriptilin merupakan obat dari golongan antidepresan trisiklik (TCA) dengan mekanisme aksi menghambat *re-uptake* 5-HT dan norepineprin (NE) selain itu juga menurunkan reseptor 5-HT sehingga dapat meningkatkan konsentrasi 5-HT dicelah sinaptik. Hambatan *re-uptake* NE jg meningkatkan

kosentrasi NE dicelah sinaptik. Peningkatan NE menyebabkan penurunan jumlah reseptor adrenergik beta yang mengurangi aktivitas adrenergik yang otomatis mengurangi adenosum monofosfat dan mengurangipembukaan sinaps-Na. Penurunan sinaps-Na yang membuka berarti depolarisasi menurun dan nyeri berkurang (Richeimir S,2003). Dari Uji normalitas pada amitriptilin didapatkan data terdistribusi normal baik sebelum pemberian, 2 minggu setelah pemberian, dan 4 minggu setelah pemberian sehingga untuk menguji efek terapi amitriptilin menggunakan uji *paired-sample t-test*. Data akan disajikan dalam bentuk gambar dan tabel untuk memudahkan melihat penurunan VAS secara visualisasi.



Gambar 10. Kurva Penurunan Nilai Vas Setelah Pemberian Amitriptilin 2 Minggu dan 4 Minggu

Tabel 7. Hasil Analisis perbandingan skor nyeri menggunakan VAS dari sebelum pemberian, 2 Minggu, dan 4 minggu setelah pemberian amitriptilin di Poli Saraf Rumah Sakit Jogja

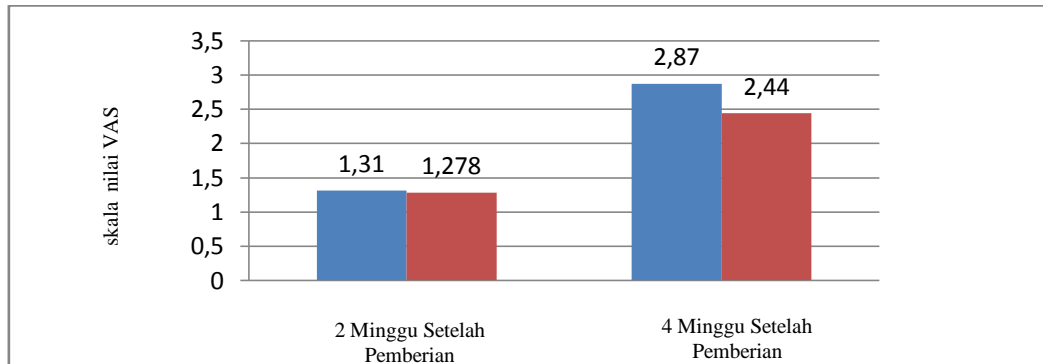
Pengukuran VAS	N	Mean±SD
Sebelum Pemberian	18	6,00±1,65*
2 Minggu setelah Pemberian	18	4,72±1,78*
4 Minggu setelah Pemberian	18	3,56±1,72*

Padatabel 7 dapat diketahui secara matematis terdapat penurunan sebesar 1,28 dari minggu sebelum pemberian hingga 2 minggu setelah pemberian. Nilai signifikan dari rentang 2 minggu didapatkan 0,00 ($p < 0,05$) yang menunjukkan penurunan sebesar 1,28 berbeda secara statistik. Penggunaan amitriptilin setelah 4 minggu secara matematis terdapat penurunan sebesar 2,44. Dari uji statistik selisih nilai VAS minggu ke 0 dan ke-4 kelompok amitriptilin ini didapatkan nilai signifikan 0,00 ($p < 0,05$) yang menunjukkan penurunan sebesar 2,87 berbeda secara statistik. Pada penelitian ini dapat menunjukkan bahwa penggunaan amitriptilin 12,5 mg sehari 2 kali selama 1 bulan berefek dalam menurunkan tingkat nyeri, hal ini senada dengan penelitian Lamphl C *et al* (2002) yang menunjukkan hasil terapi profilaksis kelompok amitriptilin dapat mengurangi insidensi nyeri stroke lebih rendah daripada kelompok placebo dan penelitian Ter Ong C *et al* (2003) menunjukkan bahwa amitriptilin berguna dalam pengelolaan *poststroke paresthesia*.

3. Perbandingan efek terapi gabapentin dan amitriptilin pada minggu ke-2 dan minggu ke-4

Untuk mengetahui efektivitas kedua obat sebelumnya dicari terlebih dahulu penurunan nilai masing-masing data sebelum diberi obat dikurangi nilai sesudah pemberian obat kemudian dibandingkan nilai rata-rata penurunannya antara kelompok gabapentin dan kelompok amitriptilin. Karena masing-masing data kurang dari 30 (gabapentin 23 dan amitriptilin 18) maka digunakan uji Sapiro-wik

dan hasil dari uji tersebut menunjukkan data tidak terdistribusi normal sehingga digunakan uji Mann-Whitney



Gambar 11. Kurva Perbandingan Penurunan Nilai Vas Setelah Pemberian Gabapentin dan Amitriptilin 2 Minggu dan 4 Minggu

Tabel 8. Hasil perbandingan Penurunan skor nyeri menggunakan VAS dari sebelum pemberian, 2 Minggu, dan 4 minggu setelah pemberian gabapentin dan amitriptilin di Poli Saraf Rumah Sakit Jogja

Waktu	Gabapentin Mean±SD	Amitriptilin Mean±SD	p-value
0-2 minggu	1,31±0,97	1,28±0,75*	0,78
0-4 minggu	2,87±1,33	2,44±0,78	0,24

Dari hasil tabel 8 secara matematis perbandingan penurunan nilai VAS pada kelompok gabapentin lebih besar daripada kelompok amitriptilin baik pada 2 minggu dan 4 minggu setelah pemberian obat namun apabila diuji secara statistik dengan Mann-Whitney perbandingan penurunan nilai VAS pada 2 minggu setelah pemberian obat tidak berbeda secara statistik ($p>0,05$) begitu juga pada penurunan nilai VAS pada 4 minggu setelah pemberian obat menunjukkan tidak berbeda secara statistik ($p>0,05$) yang artinya gabapentin dan amitriptilin memiliki efek terapi yang sama. Dua RCT yang mengkaji mengenai perbandingan efek terapi gabapentin dan amitriptilin yaitu pada Penderita *Diabetic Peripheral Neuropathy* (DPN) (Morello *et al.*, 1999) hasilnya menyatakan tidak ada perbedaan signifikan

gabapentin dan amitriptilin dalam mengurangi nyeri sedangkan pada penelitian pada penderita dengan *Spinal Cord Injury*(Rintalaet al., 2007) dinyatakan bahwa amitriptilin lebih efektif dibandingkan difenhidramin, dan gabapentin tidak berbeda secara statistik dari difenhidramin pada penderita *spinal cord injury*.

D. Pengukuran Kualitas Hidup

Pada pasien yang mengalami nyeri neuropati dapat mengakibatkan penurunan kualitas hidup sehingga perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui gambaran kualitas hidup pasien setelah kejadian stroke. Penelitian ini menggunakan kuisioner Brief Pain Inventory, dimana kuisioner ini mampu menggambarkan: aktivitas umum, suasana hati, kemampuan berjalan, pekerjaan, hubungan dengan orang lain dan cara menikmati hidup. Kuisioner ini memiliki skor dimana skor paling rendah memiliki kualitas hidup yang lebih baik. Pengolahan data hasil skor kuisioner dilakukan dengan menggunakan uji *t-test* dengan taraf kepercayaan 95% dengan membandingkan nilai rata-rata kualitas hidup penderita.

Untuk pengukuran nilai kualitas hidup dengan menggunakan skala 0-10, dimana nilai angka 0 berarti tidak mengganggu dan angka 10 sangat mengganggu, sehingga semakin kecil skor nilainya maka semakin baik kualitas hidupnya.

Tabel 9. Rata-rata Nilai Skor Kualitas Hidup Penderita *Post Nyeri Stroke* pada Kondisi Awal

Keterangan	Kelompok Gabapentin (mean±SD)			Kelompok Amitriptilin (mean±SD)		
	Minggu ke-0	Minggu ke-4	p-value	Minggu ke-0	Minggu ke-4	p-value
Aktivitas sehari-hari	4,83±2,19	3,00±1,76	*0,00	4,50±1,98	2,94±1,69	0,00
Suasana Hati	3,91±1,99	2,35±1,27	0,00	4,22±2,24	2,44±1,19	*0,00
Kemampuan berjalan	5,22±2,09	3,17±1,59	0,00	3,11±2,35	2,00±1,41	0,00
Pekerjaan biasa	4,78±2,11	3,13±1,71	0,00	4,22±1,96	2,89±1,75	*0,00
Hubungan dengan Orang lain	4,43±2,15	2,91±1,62	*0,00	3,06±1,79	1,89±0,83	0,00
Kualitas tidur	3,30±2,64	1,83±1,80	0,00	3,33±2,47	2,06±1,66	0,00
Menikmati hidup	4,13±1,91	2,52±1,41	*0,00	3,50±2,04	2,17±1,25	*0,00
Kualitas Hidup secara keseluruhan	26,49±11,08	16,39±8,14	*0,00	22,44±9,85	14,22±6,98	*0,00
Rata-rata nilai kualitas Hidup	4,37±1,82	2,70±1,34	*0,00	3,71±1,64	2,34±1,14	*0,00

**hasil uji independent sample t-test*

Berdasarkan tabel 9 dapat diketahui rata-rata nilai awal kualitas hidup secara keseluruhan pada kelompok gabapentin didapatkan 4,37±1,82 setelah mendapatkan terapi selama 1 bulan diukur kembali didapatkan 2,70±1,34 secara sistematis terdapat penurunan 1,67 diperkuat dengan uji *paired sample t-test* didapatkan *p-value* 0,00($p < 0,05$) yang berarti berbeda secara statistik (signifikan) sedangkan pada kelompok amitriptilin didapatkan 3,71±1,64 setelah mendapatkan terapi selama 1 bulan diukur kembali didapatkan 2,34±1,14 secara sistematis terdapat penurunan 1,37 diperkuat dengan uji *paired sample t-test* (data

terdistribusi normal) didapatkan p-value 0,00(p<0,05) yang berarti berbeda secara statistik (signifikan).

Pasien stroke mengalami kerusakan sensorik otak, sendi kaku/lumpuh yang menimbulkan rasa sakit, sensasi aneh, dan rasa kebas yang disebut *central stroke pain* atau *central pain syndrome (CPS)*. CPS disebabkan oleh kerusakan pada area di thalamus. Rasa sakit tersebut merupakan campuran dari rasa panas, dingin, terbakar, perih, mati rasa, dan rasa tertusuk. Rasa sakit tersebut mempengaruhi kualitas hidup pasien. Beberapa pasien mengeluhkan rasa sakit tersebut terasa lebih parah dengan perubahan gerak dan temperature terutama dingin(menjelang magrib dan subuh). Dari hasil penelitian selama terapi 1 bulan terjadi perubahan baik dari kelompok gabapentin dan amitriptilin dari pasien lebih dapat melakukan aktivitas sehari-hari, membuatsuasana hati lebih nyaman, dapat berjalan lebih baik, dapat mengikuti kegiatan diluar rumah sehingga hubungan dengan orang lain dapat terjaga, membuat tidur lebih nyenyak dan menikmati hidup karena sudah ikhlas, sabar menerima keadaan

Tabel 10. Nilai Skor Rata-rata Perubahan Kualitas Hidup Penderita Post Nyeri Stroke

Keterangan	Kelompok Gabapentin (mean±SD)	Kelompok Amitriptilin (mean±SD)	p-value
Aktivitas sehari-hari	1,83±1,23	1,56±0,98	0,53
Suasana Hati	1,57±1,16	1,78±1,35	0,71
Kemampuan berjalan	2,04±1,43	1,11±1,23	0,03
Pekerjaan biasa	1,65±1,07	1,33±0,97	0,34
Hubungan dengan Orang lain	1,52±1,08	1,17±1,25	0,18
Kualitas tidur	1,48±1,38	1,28±1,23	0,66
Menikmati hidup*	1,61±0,89	1,33±1,09	0,15
Kualitas Hidup secara keseluruhan*	10,87±4,90	8,22±4,81	0,22
Nilai Rata-rata perubahan kualitas hidup	1,67±0,78	1,37±0,80	0,22

Pada penelitian ini pengamatan dilihat dari selisih nilai rata-rata awal dan akhir kualitas hidup kemudian dari 2 kelompok dibandingkan. Berdasarkan tabel 10 dapat diketahui kualitas hidup secara keseluruhan didapatkan hasil $\text{Mean} \pm \text{SD}$ secara sistematis kelompok gabapentin lebih baik daripada kelompok amitriptilin namun setelah diuji menggunakan independent sample *t-test* (distribusi normal) didapatkan nilai signifikansi sebesar $p > 0,05$ yang berarti pada penelitian ini perubahan nilai kualitas hidup kelompok gabapentin dan kelompok amitriptilin berarti tidak berbeda secara statistik (tidak signifikan).

E. Monitoring Efek Samping Obat

Untuk monitoring efek samping obat dilakukan perhitungan total dengan pasien drop out sehingga terdapat 57 pasien (31 pasien kelompok gabapentin dan 26 pasien amitriptilin) hal ini dikarenakan pada kelompok amitriptilin 62,5 % mengundurkan diri akibat efek samping obat yang tidak bisa ditoleransi. Pada tabel 3. terdapat 5 pasien amitriptilin mengundurkan diri karena efek samping obat sedangkan pada kelompok gabapentin pasien mengundurkan diri karena alamat dan telepon tidak jelas dan hanya ada 1 pasien yang karena efek samping obat sehingga penjumlahan ini diharapkan mendapatkan gambaran yang lebih jelas terhadap efek samping dari kedua obat tersebut

Tabel 10. Monitoring Efek Samping Obat Penggunaan Gabapentin dan Amitriptilin pada Pasien Post Stroke Iskemik di Rumah Sakit Jogja

Keterangan	Gabapentin N=31	%	Amitriptilin N=26	%
Mengantuk	5	16,1	5	19,2
Pusing	1	3,2	0	0
Mulut Kering	1	3,2	2	7,7
Lemas	1	3,2	3	11,5
Lelah dan pusing	1	3,2	0	0
Lelah dan Konstipasi	1	3,2	0	0
Mulut Kering dan Konstipasi	1	3,2	0	
Kantuk dan mulut kering	0	0	1	3,8
Total yang terkena ESO	11	35,3	11	42,2

Sebelas pasien dari kelompok gabapentin mendapat efek samping berupa 5 pasien mengeluhkan kantuk (16,1%), 1 pasien mengeluhkan pusing (3,2%), 1 pasien mengeluhkan mulut kering (3,2%) dan 1 pasien mengeluhkan lemas (3,2%). Dari 11 pasien ada 3 pasien yang mendapat >1 keluhan seperti yang dialami pasien no.9 lelah dan pusing (3,2%), pasien no.34 lelah dan konstipasi (3,2% dan pasien no.37 mulut kering dan konstipasi (3,2%) sedangkan pada kelompok amitriptilin terdapat 11 pasien yang mendapatkan efek samping berupa 5 pasien mengeluhkan kantuk(19,2%), 3 pasien mengeluhkan lemas (11,5%) dan 2 pasien mengeluhkan mulut kering (7,7%). Dari 11 pasien ada 1 pasien yang mendapat > 1 keluhan yaitu pasien no.28 kantuk dan mulut kering (3,8%).

Menurut literature pemakaian gabapentin memang memiliki efek samping berupa rasa mengantuk, pusing, dan yang jarang adalah gastrointestinal dan edema perifer ringan. Data dari MGH Pain Center menunjukkan 48,3% yang terkena efek samping terdiri dari mengantuk (15,2%) pusing (10,9%), asthenia (6%), sakit kepala (4,8%), mual (3,2%) ataksia (2,6%) dan berat badan naik

(2,6%), sedangkan penelitian Backonja dan Rowbothman melaporkan efek samping penggunaan gabapentin paling utama pusing (24%), mengantuk (23-2&%), bingung (8 %) dan ataksia (7%). Apabila efek samping terjadi yang dilakukan adalah penyesuaian dan monitoring dosis tidak sampai pada penghentian dosis sedangkan pemakaian amitriptilin harus digunakan secara hati-hati pada lansia karena resiko terjatuh dan gangguan kognitif, selain itu amitriptilin juga dikontraindikasikan pada penyakit kardiovaskular. Efek samping yang sering dilaporkan pada penggunaan amitriptilin adalah mengantuk, efek antikolinergik (mulut kering dan konstipasi), hipotensi dan penambahan berat badan.

Data penelitian ini menunjukkan adanya korelasi efek samping yang dialami pasien dengan teori efek samping kedua obat tersebut. Pada penelitian ini kelompok gabapentin dan kelompok amitriptilin memiliki jumlah yang sama yaitu 11 pasien yang mendapatkan efek samping obat namun setelah dibagi dengan total pasien dalam kelompok didapatkan sebesar 42,2% pada kelompok amitriptilin dan 35,3% pada kelompok gabapentin. Dari pemaparan di atas gabapentin memiliki tolerabilitas yang baik, aman, dan sedikit berinteraksi dengan obat lain dibanding obat nyeri lainnya (Dworkinet *al*, 2003).

Sejauh pengamatan dan data penelitian yang didapatkan kelompok gabapentin dan amitriptilin memiliki efikasi untuk menurunkan rasa nyeri pada pasien stroke iskemik dan pengaruh kualitas hidup yang sama sehingga harapannya kedua obat tersebut dapat masuk kembali ke Daftar dan Plafon Harga Obat sebagai terapi jejas saraf atau karena tahun 2014 Indonesia semua masyarakat mendapatkan

jaminan kesehatan maka kedua obat tersebut dapat masuk dalam daftar jaminan, tidak hanya pada penderita *Diabetic Periperal Neuropathy* dan *Post Herpetic Neuralgia*. Selain efek terapi perlu dipertimbangkan dari aspek biaya dan efek samping. Dari segi biaya amitriptilin Rp. 400,-(dosis 12,5mg x 2) lebih murah dibandingkan biaya gabapentin Rp 7000,-(dosis 100mg x 2) namun farmakoekonomi tidak hanya mempertimbangkan harga obat namun ada beberapa komponen salah satunya efek samping obat dimana amitriptilin dihindarkan pada usia lanjut sedangkan dari data demografi data yang berusia >60 tahun cukup banyak pada kelompok gabapentin 42,5% dan kelompok amitriptilin 44,4 %.

F. Keterbatasan Penelitian

Penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti masih memiliki beberapa keterbatasan. Salah satunya adalah keterbatasan waktu yang akhirnya berdampak pada jumlah pasien yang diikutsertakan dalam penelitian ini dimana seharusnya setiap kelompok masing-masing 33 pasien namun sampai 4 bulan berjalan hanya didapatkan 57 pasien (31 pasien kelompok gabapentin dan 26 pasien kelompok amitriptilin) dikarenakan pasien yang menjadi subyek penelitian memiliki batasan yaitu harus menggunakan pasien baru yang sama sekali belum pernah mendapatkan gabapentin maupun amitriptilin.

Beberapa pasien yang didapatkan (sesuai kriteria inklusi) mengundurkan diri diakibatkan efek samping yang muncul sehingga sampai akhir penelitian hanya didapatkan 41 pasien (23 pasien gabapentin dan 18 pasien amitriptilin).

Dari segi teknis, sulitnya follow up pasien dikarenakan tidak ada nomer telepon dan alamat yang tidak jelas dari pasien yang ikut penelitian dan stok amitriptilin dipasaran yang minimum sehingga tidak memungkinkan pengambilan data hingga 2 bulan kedepan. Penelitian ini hanya melakukan pengamatan tiap penderita selama 1 bulan, dan hal ini berakibat kurang dapat menggambarkan kualitas hidup sebenarnya, pada penelitian-penelitian yang mengukur kualitas hidup pasien diamati kurang lebih dari 3 bulan hingga 1 tahun.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa:

1. Pemakaian gabapentin dan amitriptilin selama 2 minggu menunjukkan penurunan intensitas nyeri yang diukur dengan VAS, masing-masing sebesar $1,31 \pm 0,97$ dan $1,28 \pm 0,75$ dengan nilai $p\text{-value} > 0,05$ yang berarti tidak berbeda secara signifikan sedangkan pengukuran pada minggu ke-4 menunjukkan penurunan intensitas nyeri yang diukur dengan VAS, masing-masing $2,87 \pm 1,33$ dan $2,44 \pm 0,78$ dengan nilai $p\text{-value} > 0,05$ yang berarti tidak berbeda secara signifikan.
2. Penggunaan gabapentin dan amitriptilin selama 4 minggu juga menunjukkan penurunan skor kualitas hidup yang diukur dengan BPI $1,67 \pm 0,78$ dan $1,37 \pm 0,80$ dengan nilai $p\text{-value} > 0,05$ yang berarti tidak berbeda secara signifikan.

B. Saran

Saran yang dapat diberikan berdasarkan penelitian:

Bagi penelitian selanjutnya dapat dilakukan penelitian perbandingan penggunaan gabapentin dan amitriptilin terhadap efek terapi dan kualitas pada pasien stroke iskemik dengan nyeri neuropati dengan tingkatan metodologi yang lebih tinggi seperti *Randomized Control Trial*.

DAFTAR PUSTAKA

- Adams H.P, Adams R.J, Zoppo G.J, Goldstein L.B, Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke, 2005 Guidelines update A Scientific Statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association,*Stroke*, 2005 ; 36:916.
- Anonim. 2010, FAQs about Gabapentin for Pain Relief, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust.
- Andersen G., Vestergaard K., Ingeman-Nielsen M. 1995, *Incidence of central post-stroke pain*, *Pain*; 61: 187-93.
- Argoff CE, Managing Neuropathic Pain: New Approaches For Today's Clinical Practise. 2002 (cited 2013 November), Available from:URL: http://www.medcape.com/view_program/2361.htm
- Asri, Suryaniati. (2006). *Perbedaan pengaruh pemberian anestesi spinal dengan anestesi umum terhadap kadar gula darah*. Karya tulis ilmiah, Universitas Diponegoro
- AttalN., Brasseurb., Parkerf., Chauvinm.,Bouhassirad. Effects of the anticonvulsant gabapentin on peripheral and central neuropathic pain : a pilot study. *Eur. Neurol.*, 1998,40: 191-200
- Backonja M , Beydoun A, Edwards KL.1998, Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus : a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280;211-4.
- Boivie J. 1999,*Central Pain From Brain Lesions*. In: In: Max M (Ed), *Pain* 1999 - An Updated review: Refresher Course Syllabus. Seattle; IASP Press: 77-85
- Brunner dan Suddarth. 2001,*Keperawatan Medikal Bedah* Edisi 8 Volume 2. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC
- Dahlan, M.S. 2010,*Besar Sampel dan Cara Penagmbilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*, Salemba Medika, Jakarta, Indonesia

- Dipiro, J.T, Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Well, B.G., Posey, L.M., 2005.*Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach*, Sixth Edition, 415-425, The McGraw-Hill Companies, Inc, New York.
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, Bushell MC, Farrar JT, Galer BS, Haythorthwaite JA, Hewitt DJ, Loeser JD, Max MB, Salterelli M, Schmader KE, Stein C, Thompson D, Turk D, Wallace MS, Watkins LR, Weinstein SM. 2003, Advances in Neurophatic pain : diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arc Neurol* 2003; 60:1524-34
- Fagan S.C, Hess D.C, 2005, *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach : Stroke*, 6th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York.
- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JVI, Sacco RL. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*. 2006, *Harrison's Manual of Medicine*, 16th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York.37:1583--1633.
- Jensen T. 2002, Anticonvulsants in neurophatic pain: rationale and clinical evidence, *Eur Journal Pain*. 6(Suppl.A): 61-68
- Kasper D.L, Braunwald E, Fauci A.S, Hauser S.L, Longo D.L, Jameson J.L. 2005, *Harrison's Manual of Medicine*, 16th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York.
- Koda-Kimble M.A., Young L.Y., Kradjan W.A., Guglielmo B.J. 2005,*Applied Therapeutics : The Clinical Use of Drugs*, 8th ed, Lippincott Williams and Wilkin, Philadelphia.

- Kumar G, Soni CR. 2009, Central Post Stroke Pain: current evidence, *Journal of The Neurological Science* 284 (2009) 10-17.
- Laksmiasanti L, Harsono, Sugianto, Widyo K, *Kumpulan Makalah Seminar stroke I-VIII*, Mei 2003, RS Bethesda, Yogyakarta
- Lampl C, Yazdi K, Roper C. 2002, Amitriptilin in the Prophylaxis of Central Poststroke Pain : Preliminary Results of 39 Patients in a Placebo-Controlled, Long-Term Study. *AHA journal* doi: 10.1161/01.STR.0000037674.95338.86.<http://stroke.ahajournal.org/content/33/12/3030>, diakses tgl 9 januari 2013.
- Mao J, Chen L, 2000. Gabapentin in Pain Mangement. Massachusetts General Hospital. Harvard Medical School. Boston. *Anesth Analg* 2000;91:680-7
- Meliala, L. 2004, *Terapi Rasional Nyeri*, Medika Gama Press, Yogyakarta
- Morello CM, Leckband G Susan, Stoner P carol, Moorhouse F David, Sahagian A Gregory. 1999, Randomized Double Blind Study Comparing the Efficacy of Gabapentin With Amitriptilin on Diabetic Peripheral Neurophaty Pain. *Arch Intern Med/Vol 159* hal 1931-1939. <http://archinte.jamanetwork.com> diakses tgl 8 januari 2013.
- National Stroke Association. 2006, *Recovery after Stroke: Dealing with Pain*. Retrieved June 10, 2008, from http://www.stroke.org/site/DocServer/NSAFactSheet_Pain.pdf?docID=995. Diakses 9 januari 2013
- Nicholson B. 2006, Differential Diagnosis: Nociceptive and Neuropathic. *American Journal*. Juni 2006. P256-61
- Raylene M respond. 2008, Penilaian Nyeri hal 141-152
- Richeimer S. 2007, *Understanding Neurophatic Pain*. (cited 2013 November). Available from URL: <http://www.spineuniverse.com>
- Rowbothman M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. 1998, Gabapentin for treatment of podtherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1837-42
- Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, Fiess RN, Tastard LV, Loubser PG. 2007, Comparison of the Effectiveness of Amitriptilin and Gabapentin on

Chronic Neurophatic Pain in Persons with Spinal Cord Injury, *Arch Phys Rehabil* Vol 88.

Sinambela D. 2002, *Pengalaman Nyeri pada Pasien Dengan Nyeri Kronis di RSUP Adam Malik Medan*, diakses pada 10 Maret 2013, <http://repository.usu.ac.id/handle/123456789/27033>.

Stanford Hospital and Clinics *Post-stroke Pain*: standfordhospital.org/clinicsmedServices/COE/Neuro/ChronicPain/Pain/strokePain.html

Ter-Ong C, Feng Sung S, Shun Wu C, Ning Lo C. 2003, An Open-label Study of Amitriptilin in Central *Poststroke* Paresthesia. *Acta Neurol Taiwan*; 12: 177-180, diakses tgl 9 januari 2013.

Lampiran 1. Formulir Persetujuan Menjadi Pasien Penelitian

LEMBAR PENJELASAN KEPADA CALON SUBJEK PENELITIAN

Saya PINASTI UTAMI dari MAGISTER FARMASI KLINIK FAKULTAS FARMASI UGM akan melakukan penelitian yang berjudul PERBANDINGAN EFEKTIVITAS DAN KUALITAS HIDUP PENGGUNAAN GABAPENTIN DAN AMITRIPTILIN SEBAGAI TERAPI NYERI PADA PASIEN STROKE ISKEMIK RAWAT JALAN DI POLI SARAF RUMAH SAKIT JOGJA

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas dan perbandingan kualitas hidup penggunaan gabapentin dan amitriptilin sebagai terapi nyeri pada pasien stroke iskemik rawat jalan di poli saraf Rumah Sakit Jogja dengan menggunakan instrumen *Visual Analog Scale* (VAS) dan kuisioner *Brief Pain Inventory* (BPI).

Tim peneliti mengajak Bapak/Ibu untuk ikut serta dalam penelitian ini. Penelitian ini membutuhkan sekitar ± 60 subyek penelitian, dengan jangka waktu keikutsertaan masing-masing subyek sekitar 2 bulan.

Sebelum peneliti menemui Bapak/Ibu melalui dr. Setyaningsih, Sp.S Rumah sakit Jogja, peneliti ingin menanyakan:

1. Apakah Bapak/Ibu bersedia bertemu secara langsung (tatap muka) dengan peneliti?
a. ya b. Tidak
2. Jika tidak setuju, apakah Bapak/Ibu mau memberikan informasi melalui media komunikasi (telepon, HP) ?
a. ya b. Tidak
3. Jika tidak bersedia, apakah Bapak/Ibu mau memberikan informasi melalui dr. Setyaningsih, Sp.S ?
a. ya b. tidak

Bila semua dijawab dengan tidak, maka peneliti tidak berhak menghubungi calonsubyek penelitian.

A. Kesukarelaan untuk ikut penelitian

Anda bebas memilih keikutsertaan dalam penelitian ini tanpa ada paksaan. Bila Anda sudah memutuskan untuk ikut, Anda juga bebas untuk mengundurkan diri/ berubah pikiran setiap saat tanpa dikenai denda atau pun sanksi apapun. Bila Anda tidak bersedia untuk berpartisipasi maka Anda tetap akan dapat menjalani perawatan seperti biasa tanpa mengurangi hak Anda sebagai pasien.

B. Prosedur Penelitian

Apabila Anda bersedia berpartisipasi dalam penelitian ini, Anda diminta menandatangani lembar persetujuan ini rangkap dua, satu untuk Anda simpan, dan satu untuk untuk peneliti. Prosedur selanjutnya adalah:

1. Anda akan diwawancari oleh Apoteker untuk menanyakan : Nama, Alamat, Nomor telepon, berat badan, tinggi badan, usia, status perkawinan, pendidikan terakhir, bagaimana intensitas dan karakteristik nyeri anda serta apakah nyeri tersebut mengganggu dalam kualitas hidup anda meliputi: aktivitas sehari-hari, suasana hati, kemampuan berjalan, pekerjaan, hubungan deng orang lain, tidur dan cara menikmati hidup
2. Peneliti akan mengamati instensitas nyeri setiap 2 minggu sekali selama 2 bulan sedangkan kualitas hidup diukur hanya 2 kali saat penelitian dan diakhir penelitian. Kedua pengukuran tersebut akan dilakukan dengan cara menelepon dan mewawancarai Anda langsung .

Subyek uji adalah pasien berusia 40-60 tahun yang di diagnosa nyeri *post stroke* iskemik, pasien mendapatkan terapi nyeri berupa gabapentin atau amitriptilin, bersedia berpartisipasi dalam penelitian dan mengisi lembar persetujuan keikutsertaan dalam penelitian.

C. Kewajiban subyek penelitian

Sebagai subyek penelitian, bapak/ibu berkewajiban mengikuti aturan atau petunjuk penelitian seperti yang tertulis di atas. Bila ada yang belum jelas, bapak/ibu/saudara bisa bertanya lebih lanjut kepada peneliti.

D. Risiko dan Efek Samping

Dalam penelitian ini Bapak/Ibu akan mendapatkan perlakuan obat nyeri (gabapentin dan amitriptilin) dibawah pengawasan dokter sehingga risiko atau efek samping apapun selama menjadi peserta penelitian akan menjadi tanggung jawab dokter.

E. Manfaat

Manfaat yang Bapak/Ibu peroleh jika menjadi peserta penelitian ini adalah Bapak/Ibu dapat mengetahui arti pentingnya pemberian obat nyeri untuk mengurangi rasa sakit.

F. Kerahasiaan

Informasi yang didapat dari penelitian ini bersifat rahasia, hanya akan digunakan untuk tujuan penelitian.

G. Kompensasi

Sebagai ucapan terima kasih bapak/ibu akan mendapatkan souvenir dari peneliti.

H. Pembiayaan

Semua biaya yang terkait penelitian akan ditanggung oleh peneliti.

I. Informasi Tambahan

Bapak/Ibu diberi kesempatan untuk menanyakan semua hal yang belum jelas sehubungan dengan penelitian ini kepada dokter pemeriksa atas nama dr. Setyaningsih,Sp,S. No. HP 08122 706 7975 di Poli Saraf Rumah Sakit Jogja atau peneliti atas nama Pinasti Utami (Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi UGM), No. HP 0856 471 44 222

Bapak/Ibu juga dapat menanyakan tentang penelitian kepada Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran UGM (Telp. 9017225 dari lingkungan UGM) atau 0274-7134955 dari luar, atau email: mhrec_fmugm@ugm.ac.id).

PERSETUJUAN KEIKUTSERTAAN DALAM PENELITIAN

Yang bertandatangan di bawah ini,

Nama :

Jenis Kelamin :

Alamat Rumah :

No. Tlp/HP. :

Semua penejelasan tersebut telah disampaikan kepada saya dan semua pertanyaan saya telah dijawab oleh peneliti. Saya mengerti bahwa bila saya memerlukan penjelasan saya dapat menanyakan kepada dokter pemeriksa (dr. Setyaningsih,Sp.S. atau peneliti (Pinasti Utami).

Dengan menandatangani formulir ini, saya setuju untuk ikut serta dalam penelitian ini.

Tanda tangan subyek

Nama subyek:

Tanggal:

Tanda tangan saksi

Nama saksi:

Lampiran 2. Instrumen Penelitian

INSTRUMEN PENELITIAN Kode pasien

Perbandingan Efektivitas dan Kualitas Hidup Penggunaan Gabapentin dan Amitriptilin Sebagai Terapi Nyeri pada Pasien Stroke Iskemik Rawat Jalan di Poli Saraf Rumah Sakit Jogja.

1. Isilah semua pertanyaan dengan benar dan lengkap.
2. Untuk kuisioner data demografi, isilah sesuai kondisi Bapak/Ibu. Berikanlah tanda *checklist* (√) pada tempat yang disediakan dan isilah titik-titik jika ada pertanyaan yang harus dijawab.
3. Untuk lembar *Brief Pain Inventory*, lingkarilah skor pada skala yang telah disediakan dan isilah titik-titik jika ada pertanyaan yang harus dijawab

I. Kuisioner data demografi

Usia : tahun

Jenis Kelamin : Laki-laki Perempuan

Agama : Islam
Protestan
Katolik Hindu
Budha

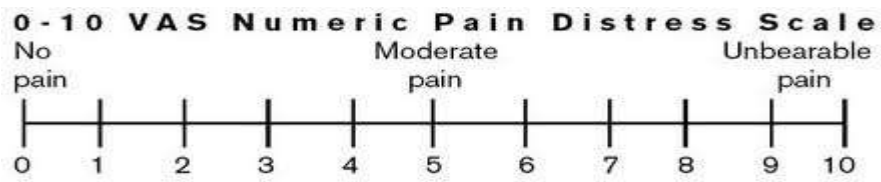
Pendidikan : SD SMP
SMA Diploma/ Sarjana
Lain-lain sebutkan (.....)

Pekerjaan : PNS Wiraswata
Pegawai Swasta Tidak Bekerja

Diagnosa penyakit : Pengobatan :

II. Skala Nyeri

1. Sejak kapan anda mengalami nyeri setelah *post stroke*?.....
2. Visual Analogue Scale (VAS)



- a. Nyeri ringan, dengan nilai VAS 1-4
- b. Nyeri sedang, dengan nilai VAS 5-6
- c. Nyeri berat, dengan nilai VAS 7-10

Evaluasi	Awal pemeriksaan	Minggu ke-2	Minggu ke-4	Minggu ke-6	Minggu ke-8
Tanggal					
Nilai VAS					
Obat					

III. Karakteristik Nyeri

NO	Karakteristik Nyeri	I	II	III	IV	V
1	Cekot- cekot					
2	Seperti Kena tombak					
3	Tertusuk pisau					
4	Disilet					
5	Diremet remet					
6	Kaku					
7	Panas-terbakar					
8	Ngilu					
9	Berat					
10	Nyeri jika disentuh					
11	Dicabik-cabik					
12	Melelahkan hingga loyo					
13	Memualkan					
14	Membuat Cemas					
15	Menghukum-kejam					

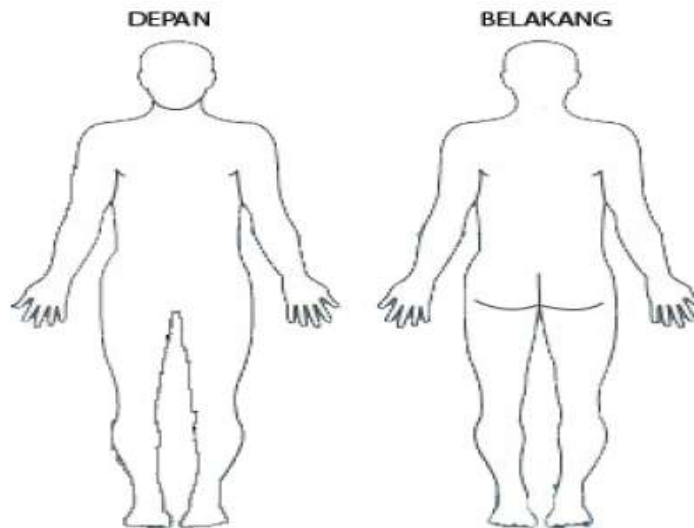
IV. Gejala Efek Samping Obat

Berikan tanda check list (√) pada kolom sebelah kanan gejala yang bapak/ ibu alami sela mengkonsumsi obat:

Gejala	I	II	III	IV	V
Mulut Kering					
Kantuk					
Lelah					
Konstipasi					
Pusing					
Mual					
Muntah					
Edema					
Gatal					
Hipotensi					
Ketidaknormalan ritme jantung					
Ruam kulit					
Peningkatan Berat Badan					
Pandangan kabur					
Retensi urin					

V. Brief Pain Inventory

1. Pada gambar berikut ini, tunjukkan di mana lokasi nyeri yang Anda rasakan. Berikan tanda X pada area di mana Anda mengalami nyeri yang paling hebat!



2. Lingkarilah salah satu nomor yang menggambarkan **nyeri yang paling buruk** yang Anda alami 24 jam terakhir.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Tidak nyeri

Nyeri seburuk yang Anda bayangkan

3. Lingkarilah salah satu nomor yang menggambarkan **nyeri yang paling ringan** yang Anda alami 24 jam terakhir.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Tidak nyeri

Nyeri seburuk yang Anda bayangkan

4. Lingkarilah salah satu nomor yang menggambarkan **nyeri sedang (rata-rata)** yang Anda alami.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Tidak nyeri Nyeri seburuk yang Anda bayangkan

5. Lingkarilah salah satu nomor yang menggambarkan **nyeri sekarang** yang Anda alami.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Tidak nyeri Nyeri seburuk yang Anda bayangkan

6. Pengobatan atau obat apa yang Anda dapatkan untuk mengurangi rasa nyeri yang Anda alami?

.....
.....
.....
.....

7. Pada 24 jam terakhir, seberapa yakinkah Anda akan pengobatan atau obat yang Anda terima dapat mengurangi nyeri yang Anda alami? Lingkarilah salah satu persentase di bawah ini yang menunjukkan seberapa yakin Anda akan pengobatan yang Anda dapatkan!

0 %	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
-----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----

Tidak Yakin Sangat yakin

8. Lingkarilah salah satu nomor yang menggambarkan bagaimana, selama 24 jam terakhir, nyeri mengganggu Anda dalam:

a) Aktivitas sehari-hari

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Tidak
mengganggu

Sangat
mengganggu

b) Suasana hati

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Tidak
mengganggu

Sangat
mengganggu

c) Kemampuan berjalan

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Tidak
mengganggu

Sangat
mengganggu

d) Pekerjaan biasa (termasuk bekerja di luar rumah dan pekerjaan di rumah).

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Tidak
mengganggu

Sangat
mengganggu

e) Hubungan dengan orang lain

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Tidak
mengganggu

Sangat
mengganggu

f) Tidur

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Tidak

mengganggu

Sangat

mengganggu

g) Menikmati hidup

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Tidak

mengganggu

Sangat

mengganggu

Lampiran 3.Surat-surat Ijin Penelitian

Lampiran 3.Surat-surat Ijin Penelitian


**MINISTRY OF NATIONAL EDUCATION
FACULTY OF MEDICINE GADJAH MADA UNIVERSITY
MEDICAL AND HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE (MHRCE)**

ETHICS COMMITTEE APPROVAL
No. 1000/ST/10

Title of the Research Protocol	Pengaruh LER (Laser dan Keefektifan Efek Pengobatan) terhadap dan stereotipis sebagai Terapi Wana pada Pasien Stroke Iskemik. Riset Jalin di Pori Surok Dandi Suku Iqgi
Document Approved	1. Study Protocol versi 01 2015 2. Information for Subjects versi 01 2015 3. Informed consent form versi 04 2015
Principal Investigator	Rendi Olan
Name of institution responsible for the project (Name of supervisor)	di Subangregit, Sp.S 1. Prof. Zulhan Saevan, PhD, Apt 2. dr. Supriyanto, Sp.S
Date of approval	11/01/2015
Duration (Duration) of research	(Valid for one year beginning from the date of approval) Prof Surok Dandi Suku Iqgi

The Medical and Health Research Ethics Committee (MHRCE) states that the above protocol meets the ethical standards outlined in the Declaration of Helsinki 2000 and therefore can be approved.

The Medical and Health Research Ethics Committee (MHRCE) has the right to monitor the research activities at any time.

The investigator(s) is/are obliged to submit:

- Progress report to a monitoring system: annually
- Report of any serious adverse events (SAE)
- Final report upon the completion of the study.



Prof. Dr. Sri Supriyanto Saevan, Ph.D., Sp.S(K) (Subangregit)



dr. Jurdhanawan, PhD, Sp.S(K) (Subangregit)

Gadjah Mada University
 Gadjah Mada University, Yogyakarta 55281 (Telp. 0271-831311, 831312, 831313)
 Gadjah Mada University (GAM) e-mail: Gam@GAM.ac.id (Telp. 0271-831311, 831312)



REPUBLIC OF INDONESIA
DINAS PERIZINAN

Jl. Merdeka No. 21 Yogyakarta 55152 Telp. (0271) 567000, 567001, 567002
Email: perizinan@pemerintah.go.id, DAKAR@DINASPERIZINAN.go.id

SURAT IZIN

NO. 2000/2014
Ditetapkan
di Yogyakarta
pada tanggal
10 Mei 2014

Yang Diizinkan

- 1. Perizinan Kegiatan Keagamaan Nomor 10 Tahun 2009 tentang Penyelenggaraan, Susunan, Pelaksanaan, dan Tugas-Pertanggungjawabannya
- 2. Perizinan, Penyelenggaraan, Pelaksanaan Nomor 10 Tahun 2009 tentang Penyelenggaraan, Susunan, Pelaksanaan, dan Tugas-Pertanggungjawabannya
- 3. Perizinan, Penyelenggaraan, Pelaksanaan Nomor 10 Tahun 2009 tentang Penyelenggaraan, Susunan, Pelaksanaan, dan Tugas-Pertanggungjawabannya
- 4. Perizinan, Penyelenggaraan, Pelaksanaan Nomor 10 Tahun 2009 tentang Penyelenggaraan, Susunan, Pelaksanaan, dan Tugas-Pertanggungjawabannya
- 5. Perizinan, Penyelenggaraan, Pelaksanaan Nomor 10 Tahun 2009 tentang Penyelenggaraan, Susunan, Pelaksanaan, dan Tugas-Pertanggungjawabannya

Yang Diizinkan

Nama: **IRANZI SYAR** (KEMAH/001/170321479/01111)
 Pekerjaan: **Mahasiswa P1's Pak. Farmasi - UGM Yogyakarta**
 Alamat: **Solo - Jl. Pahlawan**
 Tempat/Tempat: **Prof. Dharma Satrio, P. 2, 3pt**
 Pekerjaan: **Melakukan Penelitian dengan judul "Pengaruh Interaksi Obat Terhadap Efektivitas dan Keamanan Obat Farmasi" dan "Efektivitas dan Keamanan Obat Farmasi" dan "Efektivitas dan Keamanan Obat Farmasi" dan "Efektivitas dan Keamanan Obat Farmasi"**

Yang Diizinkan

- 1. Izin Penyelenggaraan Kegiatan Keagamaan Nomor 10 Tahun 2009 tentang Penyelenggaraan, Susunan, Pelaksanaan, dan Tugas-Pertanggungjawabannya
- 2. Izin Penyelenggaraan Kegiatan Keagamaan Nomor 10 Tahun 2009 tentang Penyelenggaraan, Susunan, Pelaksanaan, dan Tugas-Pertanggungjawabannya
- 3. Izin Penyelenggaraan Kegiatan Keagamaan Nomor 10 Tahun 2009 tentang Penyelenggaraan, Susunan, Pelaksanaan, dan Tugas-Pertanggungjawabannya
- 4. Izin Penyelenggaraan Kegiatan Keagamaan Nomor 10 Tahun 2009 tentang Penyelenggaraan, Susunan, Pelaksanaan, dan Tugas-Pertanggungjawabannya



Yang Diizinkan
 Ir. H. ...
 Kepala Dinas Perizinan



PEMERINTAH KOTA YOGYAKARTA
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH

Jl. Sekeloa No. 1 Yogyakarta 55162 Pst. 5531130 - T. 0271 3011115 Faxing
KEMAS 20080306030002232 C. KEMAS 10/2011 16030304 000000000
NOLLO 1401 0211111111 KUTUNA 5 ASHA - HP 08-700000000000
0800 10 www.yogyakarta.go.id

BUKAT IJIN PENELITIAN

№. 177/ 217

Dengan ini PUH, Dekan RSUD Kota Yogyakarta memberikan ijin kepada:

Nama : Pinaris Ujara
NIM : 1102204070401002
Instansi : FK/Fac. Farmasi UGM Yogyakarta
Keperluan : Melakukan Penelitian dengan judul:
"Perbandingan Efektivitas Dan Kualitas Hidup
Penggunaan Gabapentin Dan Amitriptilin Sebagai Terapi
Nyeri Pada Pasien Stroke Iskemia Berat Jenis D. Pak
Said Rusak Semb Angk"
Waktu : 02 April 2013 s.d. 02 Juli 2013
Ongkos penelitian : 1. Biaya mengkaji tata tertib yang berlaku
2. Setelah selesai agar menyerahkan laporan hasil
penelitian kepada RSUD Kota Yogyakarta.
Kopelsa ethics photo agar dapat memberikan bantuan apabila perlu.

Demikian surat ijin ini kami buat untuk dapat di pergunakan sebagaimana
seuatunya.



ESSECO AMARTO
MANAJEMEN INFORMASI KLASIK
KAMPUS - KUDUS - KEMAS - KUDUS

Lampiran 4. Hasil Pengukuran Nilai VAS selama 1 bulan

NO	NAMA	OBAT	VAS minggu					KET
			Awal	Ke - 2	Ke - 4	Ke - 6	Ke - 8	
1	ADI SUPARTO	G	7	5	3	2	1	1
2	SUTIYEM	A	7	7	6			1
3	HARTA HANDOKO	G	6	5	4			2
5	ETTY RUSILAWATI	G	7	5	3	4	2	3
6	INDIYAH	A	5	3	2			2
7	SRI RAHAYU	G	5	4	3	2	1	4
8	WARDANI UTOMO	A	9	9	7	5	3	3
9	SUROCHMI	G	6	5	4			5
10	WARDIONO	A	4	3	2	3	2	4
12	KARMADI	A	6	5	4	3	2	5
13	SUYANTO WIDODO	G	4	3	0			6
14	PURDINI	G	7	5	4	3	1	7
15	SUHARYANTO	A	6	4	3			6
17	MARGONO	A	6	5	4	3		7
18	KUSMARGONO	G	6	6	6	5	4	8
19	ISMIYAH	A	4	3	2	2	1	8
20	SURYANTO	G	10	9	6	4	3	9
22	SUDARSONO	G	6	6	5	5	5	10
23	MULYADI	A	8	7	6			9
24	SUHARJONO	G	7	6	4			11
25	HJ MITRO	A	6	5	3	2		10
26	SUDARINTO	G	8	7	6	4		12
27	SUPARMAN	G	8	8	6	3		13
28	SUKIMAH	A	8	5	4	2		11
29	DJUMINTEN	A	6	5	4			12
30	MULYOTO	G	7	6	4			14
32	SAYEM	G	6	5	4			15
33	NGADIMAN	G	6	5	2			16
34	TUGINEM	G	10	7	4			17
35	DALIMAN	G	5	4	3			18
37	SARJONO	G	7	6	5			19
38	SIGIT SULISTIYANA	G	5	4	3			20
40	SRI SUNARYANTI	G	10	9	6			21
43	SUTIRAH	A	7	5	4			13

NO	NAMA	OBAT	VAS minggu					KET
			Ke-0	Ke-2	Ke-4	Ke-6	Ke-8	
45	YUSUF PAYUNG P	G	6	3	2			22
46	ROSWELI	A	3	2	1			14
47	MUFIDA	A	6	5	4			15
48	KEMİYEM	A	8	6	5			16
50	SITI AISYAH	G	8	4	4			23
54	NGAJIYAH	A	4	3	2			17
56	PONIDI	A	5	3	1			18

	NO PASIEN	USIA	sex	AGAMA	PEN DIDIKAN	PEKERJAAN	waktu nyeri pertama	TEMPAT SAKIT	A		B		C		D		E	F		G		H		I		J		K		L		M							
									1	2	1	2	1	2	1	2		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
									G	1	61	L	ISLAM	SMA	BURUH	Mar-13		HEMIPERASE KANAN	7	4	5	1	6	2	1	1	O	50	80	6	3	6	2	8	4	8	6	5	3
A	2	50	P	ISLAM	SD	WIRASWATA	Feb-13	KAKI&TGN KIRI	7	6	7	6	7	6	7	6	O	50	50	3	2	3	2	2	1	3	2	2	2	1	1	1	1						
G	3	49	L	ISLAM	SMP	OBAT	Apr-13	KAKI KIRI	6	5	3	1	5	4	6	4	0	50	80	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0						
G	5	61	P	ISLAM	SMP	TDK BEKERJA	Apr-13	HEMIPERASE KIRI	7	5	5	2	6	4	7	2	0	50	80	6	4	5	3	6	4	6	3	5	4	7	4	6	4						
A	6	65	P	ISLAM	SMP	TDK BEKERJA	Apr-13	PANTAT	6	3	3	1	5	2	5	1	0	50	90	2	2	2	2	3	2	2	2	2	2	1	1	2	1						
G	7	62	P	KATOLIK	SMA	TDK BEKERJA	Mei-11	KAKI&TGN KANSN	5	2	3	1	4	1	4	0	0	50	80	2	0	2	1	4	2	2	1	2	1	1	1	1	1						
A	8	0	L	ISLAM	SD	WIRASWATA	Apr-13	HEMIPARASE KIRI	9	7	7	5	8	6	9	6	0	50	80	7	5	6	4	7	5	8	6	4	2	3	1	3	2						
G	9	44	P	ISLAM	SMA	TDK BEKERJA	Apr-13	HEMIPARASE KIRI	7	5	3	2	5	4	5	5	0	50	50	5	4	3	2	3	2	4	3	3	2	6	4	3	2						
A	10	50	L	ISLAM	SD	TDK BEKERJA	Sep-12	KAKI KIRI	6	4	3	2	4	3	4	3	0	50	80	3	2	3	2	2	2	4	3	3	2	4	2	4	3						
A	12	66	L	KATOLIK	SMA	WIRASWATA	Mar-13	TGN KANAN	6	5	1	1	3	3	2	2	0	50	80	6	5	6	4	1	1	5	4	2	1	2	1	5	4						
G	13	63	L	KATOLIK	SMA	TDK BEKERJA	DEC-12	TGN &KAKI KIRI	4	2	1	0	2	0	4	0	0	50	90	2	0	2	0	4	0	2	0	2	0	2	0	1	0						
G	14	62	P	ISLAM	SMP	TDK BEKERJA	2011	TGN&KAKI KANAN	7	5	4	2	6	4	5	4	0	50	80	7	5	5	3	7	5	7	5	8	6	5	3	5	3						
A	15	64	L	KATOLIK	SMA	TDK BEKERJA	2008	TGN&AKI KANAN	6	3	2	1	5	3	6	3	0	50	80	5	2	7	3	8	4	5	2	2	1	1	1	3	2						
A	17	56	L	ISLAM	SMP	WIRASWATA	2011	TGN*KAKI KIRI	6	5	3	3	5	4	4	3	0	50	50	7	4	7	3	6	3	7	4	3	2	5	2	7	3						
G	18	77	L	ISLAM	SMA	TDK BEKERJA	2013	KEDUA KAKI	6	6	1	1	3	3	1	1	0	40	40	7	6	6	3	7	5	6	5	4	4	8	2	5	4						
A	19	38	P	ISLAM	S1	TDK BEKERJA	Mar-13	TGN&KAKI KIRI	10	7	3	2	6	4	5	3	0	50	50	6	5	8	4	4	3	4	3	4	3	5	4	6	4						
G	20	54	L	ISLAM	SMA	TDK BEKERJA	2009	HEMIPARASE KANAN	10	5	1	1	6	3	8	4	0	50	80	5	3	7	4	7	4	5	3	6	3	2	1	5	3						
G	22	71	L	KRISTEN	SMA	TDK BEKERJA	2004	TGN&KAKI KANAN	6	5	6	5	6	5	6	5	0	50	50	4	4	2	2	7	7	4	4	4	4	5	3	2	2						
A	23	62	L	ISLAM	SMP	WIRASWATA	2013	TGN KANAN	8	6	3	2	4	3	6	4	0	50	80	3	1	2	0	1	0	3	1	2	1	2	1	1	0						
G	24	59	L	ISLAM	SD	PEGAWAI SWASTA	2013	KAKI KIRI	7	4	5	2	6	3	5	4	0	80	50	2	2	5	3	4	2	2	2	1	1	0	0	4	2						
A	25	80	P	ISLAM	SD	TDK BEKERJA	2011	TGNKIRI&KAKI KNN	8	5	3	2	6	3	6	3	0	50	80	5	3	5	3	7	4	5	4	5	3	7	6	6	3						
G	26	65	L	ISLAM	S1	TDK BEKERJA	2013	HEMIPARASE KIRI	8	6	4	3	8	5	8	6	0	50	70	6	4	6	4	6	4	5	3	5	3	3	1	6	4						

G	27	50	L	ISLAM	SD	BURUH	2006	KEDUA KAKI&^KEDUA TGN	8	6	4	2	5	3	6	3	0	50	80	6	3	5	3	6	3	6	3	7	3	5	3	5	3	
A	28	45	P	ISLAM	SD	WIRASWATA	2011	TANGAN KIRI	8	5	2	2	5	4	7	4	0	50	80	7	4	7	4	1	1	4	4	3	2	7	3	7	4	
A	29	68	P	ISLAM	SMP	TDK BEKERJA	2008	TGN&KAKI KIRI	6	5	1	1	4	3	4	4	0	50	50	6	6	3	3	3	3	6	6	3	3	6	4	3	3	
G	30	70	L	ISLAM	SD	TDK BEKERJA	2013	KEDUA KAKI	9	6	4	2	6	3	7	4	0	50	80	7	3	6	4	7	4	6	5	8	6	7	6	7	5	
G	32	64	P	ISLAM	SD	TDK BEKERJA	Mei-13	KAKI KANAN	6	5	0	0	3	3	4	3	0	50	80	4	2	5	3	6	5	4	2	7	5	1	1	5	3	
G	33	63	L	ISLAM	SD	TDK BEKERJA	Mei-12	KAKI KANAN	6	5	3	1	4	3	3	1	0	50	80	3	1	3	1	2	1	3	1	2	1	1	0	4	2	
G	34	54	P	ISLAM	SD	WIRASWATA	2013	KAKI KANAN	10	6	1	1	5	4	4	2	0	50	80	8	3	2	2	7	3	7	3	7	4	1	1	4	2	
G	35	72	L	ISLAM	SMA	TDK BEKERJA	2012	KAKI&PINGGANG TGN&KAKI KANAN DAN KEPALA	5	4	2	1	5	3	5	2	0	50	70	3	1	1	1	2	2	2	2	4	2	1	0	3	1	
G	37	60	L	ISLAM	SD	WIRASWATA			7	6	5	5	7	6	7	5	0	50	70	8	6	6	5	8	3	8	6	5	4	5	4	6	5	
G	38	58	L	KATOLIK	S2	GURU	2007	KAKI KIRI	5	4	1	1	4	3	3	1	0	50	70	2	2	2	2	3	3	5	2	2	2	1	1	3	2	
G	40	56	P	KATOLIK	SMA	TDK BEKERJA	2004	HEMIPARASE KIRI	10	6	1	1	6	4	3	2	0	50	70	4	3	3	1	4	3	5	3	6	4	3	1	4	2	
A	43	56	P	ISLAM	SD	TDK BEKERJA	2012	TGN KIRI	7	6	2	2	4	4	7	4	0	50	80	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1
G	45	63	L	KRISTEN	S1	TDK BEKERJA	2010	TGN DAN JARI KANAN	6	4	4	1	5	3	5	3	0	50	80	5	3	1	1	4	2	4	3	4	2	1	0	3	1	
A	46	59	L	ISLAM	SMA	WIRASWATA	2013	TGN KIRI	3	1	0	0	2	1	3	1	0	50	80	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	
A	47	51	P	ISLAM	SMP	TDK BEKERJA	Mei-13	HEMIPARASE KANAN	6	4	0	0	4	2	3	2	0	50	80	4	2	4	2	3	2	4	2	6	3	1	1	3	2	
A	48	67	P	ISLAM	SD	TDK BEKERJA	2012	TGN KIRI	8	6	7	5	7	6	8	5	0	50	70	7	5	5	3	1	1	7	5	8	3	8	5	5	3	
G	50	59	L	ISLAM	SMP	WIRASWATA	Mei-13	TGN KANAN	8	6	3	2	5	4	5	4	0	50	80	8	6	6	3	7	4	8	6	4	2	8	5	7	4	
A	54	54	P	ISLAM	SD	TDK BEKERJA			4	2	1	0	3	2	4	2	0	50	70	3	1	2	1	3	1	3	1	2	1	4	2	2	1	
A	56	69	L	ISLAM	SD	TDK BEKERJA	2013	TGN&KAKI KIRI	5	3	1	0	2	2	2	1	0	50	70	4	2	4	2	2	2	4	2	2	1	1	1	2	1	

Lampiran 6. Hasil Normalitas Gabapentin dan Amitriptilin

Normalitas Data Gabapentin :

Tests of Normality

Obat		Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk			Distribusi Data
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
Awal	Gabapentin	,196	23	,022	,909	23	,039	Tidak normal
Minggu2	Gabapentin	,189	23	,032	,925	23	,085	Normal
Minggu4	Gabapentin	,184	23	,042	,909	23	,040	Tidak Normal
Nyeri_buruk_sbl	Gabapentin	,185	23	,040	,930	23	,108	Normal
Nyeri_buruk_stl	Gabapentin	,240	23	,001	,816	23	,001	Tidak Normal
Nyeri_ringan_sbl	Gabapentin	,184	23	,042	,921	23	,069	Normal
Nyeri_ringan_stl	Gabapentin	,262	23	,000	,775	23	,000	Tidak Normal
Nyeri_sdg_sblm	Gabapentin	,201	23	,017	,933	23	,128	Normal
Nyeri_sdg_stl	Gabapentin	,261	23	,000	,896	23	,021	Tidak Normal
nyeri_skrng_sbl	Gabapentin	,136	23	,200(*)	,952	23	,327	Normal
nyeri_skrng_stl	Gabapentin	,180	23	,051	,944	23	,215	Normal
Aktivitas sehari-hari sblm minum obat	Gabapentin	,139	23	,200(*)	,935	23	,143	Normal
Aktivitas sehari-hari stlh minum obat	Gabapentin	,152	23	,180	,941	23	,192	Normal
Suasana hati sblm minum obat	Gabapentin	,229	23	,003	,875	23	,008	Tidak Normal
Suasana hati stlh minum obat	Gabapentin	,175	23	,065	,937	23	,151	Normal
Kemampuan berjalan sblm minum obat	Gabapentin	,211	23	,009	,901	23	,026	Tidak Normal
Kemampuan berjalan stlh minum obat	Gabapentin	,134	23	,200(*)	,961	23	,493	Normal
Pekerjaan biasa sblm minum obat	Gabapentin	,124	23	,200(*)	,944	23	,214	Normal
Pekerjaan biasa stlh minum obat	Gabapentin	,226	23	,004	,927	23	,094	Tidak Normal
Hubungan dengan org lain sblm minum obat	Gabapentin	,132	23	,200(*)	,944	23	,224	Normal
Hubungan dengan org lain stlh minum obat	Gabapentin	,148	23	,200(*)	,947	23	,257	Normal
Kualitas tidur sblm minum obat	Gabapentin	,200	23	,017	,887	23	,014	Tidak Normal
Kualitas tidur stlh minum obat	Gabapentin	,286	23	,000	,859	23	,004	Tidak Normal
Menikmati hidup sblm minum obat	Gabapentin	,153	23	,171	,948	23	,261	Normal
Menikmati hidup stlh minum obat	Gabapentin	,166	23	,100	,946	23	,239	Normal

* This is a lower bound of the true significance.

a Lilliefors Significance Correction

Mean dan Standar Deviasi data Gabapentin

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation
Awal	23	6,83	1,614
Minggu2	23	5,52	1,648
Minggu4	23	3,96	1,522
Nyeri_buruk_sbl	23	6,96	1,665
Nyeri_buruk_stl	23	4,87	1,180
Nyeri_ringan_sbl	23	3,00	1,706
Nyeri_ringan_stl	23	1,65	1,265
Nyeri_sdg_sblm	23	5,13	1,359
Nyeri_sdg_stl	23	3,35	1,265
nyeri_skrng_sbl	23	4,87	1,914
nyeri_skrng_stl	23	2,87	1,714
Aktivitas sehari-hari sblm minum obat	23	4,83	2,188
Aktivitas sehari-hari stlh minum obat	23	3,00	1,758
Suasana hati sblm minum obat	23	3,91	1,998
Suasana hati stlh minum obat	23	2,35	1,265
Kemampuan berjalan sblm minum obat	23	5,22	2,088
Kemampuan berjalan stlh minum obat	23	3,17	1,586
Pekerjaan biasa sblm minum obat	23	4,78	2,110
Pekerjaan biasa stlh minum obat	23	3,13	1,714
Hubungan dengan org lain sblm minum obat	23	4,43	2,150
Hubungan dengan org lain stlh minum obat	23	2,91	1,621
Kualitas tidur sblm minum obat	23	3,30	2,636
Kualitas tidur stlh minum obat	23	1,83	1,800
Menikmati hidup sblm minum obat	23	4,1304	1,91417
Menikmati hidup stlh minum obat	23	2,52	1,410
Valid N (listwise)	23		

Utk “Nyeri skrg, aktifitas sehari-hari, hub dengan org lain, dan menikmati hidup” berarti harus memakai “Paired sample t test”

Nyeri Skrg

Paired Samples Test									
		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	nyeri_skr_g_sblm - nyeri_skr_g_stlh	2,000	1,382	,288	1,403	2,597	6,942	22	,000

Nilai p (p-value) 0.000 berarti ada perbedaan (penurunan).

Aktifitas sehari-hari

Paired Samples Test									
		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Aktifitas sehari-hari sblm minum obat - Aktifitas sehari-hari stlh minum obat	1,826	1,230	,257	1,294	2,358	7,118	22	,000

Nilai p (p-value) 0.000 berarti ada perbedaan (penurunan).

Hubungan dengan orang lain

Paired Samples Test									
		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Hubungan dengan org lain sblm minum obat - Hubungan dengan org lain stlh minum obat	1,522	1,082	,226	1,054	1,989	6,747	22	,000

Nilai p (p-value) 0.000 berarti ada perbedaan (penurunan).

Menikmati Hidup

Paired Samples Test									
		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Menikmati hidup sblm minum obat - Menikmati hidup stlh minum obat	1,60870	,83878	,17490	1,24598	1,97141	9,198	22	,000

Nilai p (p-value) 0.000 berarti ada perbedaan (penurunan).

Normalitas Amitriptilin

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk			Normalitas
	Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.	
Awal	,167	18	,200(*)	,953	18	,470	Normal
Minggu2	,216	18	,027	,911	18	,091	Normal
Minggu4	,176	18	,146	,938	18	,263	normal
Nyeri_buruk_sbl	,194	18	,070	,949	18	,414	normal
Nyeri_buruk_stl	,202	18	,050	,939	18	,275	Normal
Nyeri_ringan_sbl	,283	18	,000	,832	18	,004	Tidak normal
Nyeri_ringan_stl	,265	18	,002	,855	18	,010	Tidak normal
Nyeri_sdg_sblm	,154	18	,200(*)	,956	18	,524	Normal
Nyeri_sdg_stl	,216	18	,026	,893	18	,043	Tidak normal
nyeri_skrng_sbl	,153	18	,200(*)	,960	18	,610	Normal
nyeri_skrng_stl	,154	18	,200(*)	,930	18	,192	Normal
Aktivitas sehari-hari sblm minum obat	,165	18	,200(*)	,914	18	,102	Normal
Aktivitas sehari-hari stlh minum obat	,267	18	,001	,865	18	,015	Tidak normal
Suasana hati sblm minum obat	,152	18	,200(*)	,935	18	,240	Normal
Suasana hati stlh minum obat	,178	18	,135	,916	18	,109	Normal
Kemampuan berjalan sblm minum obat	,241	18	,007	,822	18	,003	Tidak normal
Kemampuan berjalan stlh minum obat	,205	18	,045	,924	18	,153	Normal
Pekerjaan biasa sblm minum obat	,156	18	,200(*)	,958	18	,556	Normal
Pekerjaan biasa stlh minum obat	,195	18	,070	,940	18	,292	Normal
Hubungan dengan org lain sblm minum obat	,235	18	,010	,843	18	,007	Tidak normal
Hubungan dengan org lain stlh minum obat	,246	18	,005	,797	18	,001	Tidak normal
Kualitas tidur sblm minum obat	,216	18	,026	,849	18	,008	Tidak normal
Kualitas tidur stlh minum obat	,293	18	,000	,813	18	,002	Tidak normal
Menikmati hidup sblm minum obat	,208	18	,038	,902	18	,061	Normal
Menikmati hidup stlh minum obat	,214	18	,029	,897	18	,051	Normal
Kualitas_Hidup_Sblm	,123	18	,200(*)	,938	18	,267	Normal
Kualitas_Hidup_Stlh	,145	18	,200(*)	,945	18	,349	normal

* This is a lower bound of the true significance.

a Lilliefors Significance Correction

Mean dan Standar Deviasi Amitriptilin

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation
Awal	18	6,00	1,645
Minggu2	18	4,72	1,776
Minggu4	18	3,56	1,723
Nyeri_buruk_sbl	18	6,61	1,720
Nyeri_buruk_stl	18	4,61	1,685
Nyeri_ringan_sbl	18	2,72	2,218
Nyeri_ringan_stl	18	1,94	1,798
Nyeri_sdg_sblm	18	4,67	1,680
Nyeri_sdg_stl	18	3,39	1,461
nyeri_skrng_sbl	18	5,11	2,026
nyeri_skrng_stl	18	3,17	1,543
Aktivitas sehari-hari sblm minum obat	18	4,50	1,978
Aktivitas sehari-hari stlh minum obat	18	2,94	1,697
Suasana hati sblm minum obat	18	4,22	2,238
Suasana hati stlh minum obat	18	2,44	1,199
Kemampuan berjalan sblm minum obat	18	3,11	2,349
Kemampuan berjalan stlh minum obat	18	2,00	1,414
Pekerjaan biasa sblm minum obat	18	4,22	1,957
Pekerjaan biasa stlh minum obat	18	2,89	1,745
Hubungan dengan org lain sblm minum obat	18	3,06	1,798
Hubungan dengan org lain stlh minum obat	18	1,89	,832
Kualitas tidur sblm minum obat	18	3,33	2,473
Kualitas tidur stlh minum obat	18	2,06	1,662
Menikmati hidup sblm minum obat	18	3,50	2,036
Menikmati hidup stlh minum obat	18	2,17	1,249
Kualitas_Hidup_Sblm	18	22,44	9,853
Kualitas_Hidup_Stlh	18	14,22	6,975
Valid N (listwise)	18		

Untuk yang terdistribusi normal :

awal - minggu 2

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Awal - Minggu2	1,278	,752	,177	,904	1,652	7,210	17	,000

Nilai p (p-value) 0.000 berarti ada perbedaan (penurunan) bermakna

awal - minggu 4

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Awal - Minggu4	2,444	,784	,185	2,055	2,834	13,231	17	,000

Nilai p (p-value) 0.000 berarti ada perbedaan (penurunan) bermakna

nyeri buruk

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Nyeri_buruk_sbl - Nyeri_buruk_stl	2,000	,767	,181	1,619	2,381	11,063	17	,000

Nilai p (p-value) 0.000 berarti ada perbedaan (penurunan) bermakna

nyeri skrg

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	nyeri_skrng_sbl - nyeri_skrng_stl	1,944	1,162	,274	1,367	2,522	7,101	17	,000

Nilai p (p-value) 0.000 berarti ada perbedaan (penurunan) bermakna

suasana hati

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Suasana hati sbllm minum obat - Suasana hati stlh minum obat	1,778	1,353	,319	1,105	2,451	5,575	17	,000

Nilai p (p-value) 0.000 berarti ada perbedaan (penurunan) bermakna

pekerjaan biasa

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Pekerjaan biasa sbllm minum obat - Pekerjaan biasa stlh minum obat	1,333	,970	,229	,851	1,816	5,831	17	,000

Nilai p (p-value) 0.000 berarti ada perbedaan (penurunan) bermakna

menikmati hidup

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Menikmati hidup sbllm minum obat - Menikmati hidup stlh minum obat	1,333	1,085	,256	,794	1,873	5,215	17	,000

Nilai p (p-value) 0.000 berarti ada perbedaan (penurunan) bermakna

Lampiran 7. Hasil Analisis Efektivitas Gabapentin dan Amitriptilin

Efektifitas Gabapentin untuk menurunkan :

- a. Nyeri Sedang
- b. Nyeri ringan
- c. Nyeri sedang
- d. Nyeri Sekarang

Untuk mengetahui apakah mengalami penurunan bermakna maka digunakan uji hipotesis paired sample t-test jika memenuhi syarat (distribusi data normal), jika tidak memenuhi syarat maka menggunakan wilcoxon (non parametric)

Uji normalitas pada Gabapentin :

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	Df	Sig.
Nyeri_buruk_sbl	.185	23	.040	.930	23	.108
Nyeri_buruk_stl	.240	23	.001	.816	23	.001
Nyeri_ringan_sbl	.184	23	.042	.921	23	.069
Nyeri_ringan_stl	.262	23	.000	.775	23	.000
Nyeri_sdg_sblm	.201	23	.017	.933	23	.128
Nyeri_sdg_stl	.261	23	.000	.896	23	.021
nyeri_skrng_sbl	.136	23	.200(*)	.952	23	.327
nyeri_skrng_stl	.180	23	.051	.944	23	.215

* This is a lower bound of the true significance.

a Lilliefors Significance Correction

Karena data berjumlah 23 (utk gabapentin), maka digunakan uji Shapiro-Wilk, hasilnya :

- a. untuk data nyeri buruk sebelum diberi Gabapentin p-value 0.108 : distribusi data normal
- b. untuk data nyeri buruk sesudah diberi Gabapentin p-value 0.001 : distribusi data tidak normal

- c. untuk data nyeri ringan sebelum diberi Gabapentin p-value 0.069 : distribusi data normal
- d. untuk data nyeri ringan sesudah diberi Gabapentin p-value 0.000 : distribusi data tidak normal
- e. untuk data nyeri sedang sebelum diberi Gabapentin p-value 0.128 : distribusi data normal
- f. untuk data nyeri sedang sesudah diberi Gabapentin p-value 0.021 : distribusi data tidak normal
- g. untuk data nyeri sekarang sebelum diberi Gabapentin p-value 0.327 : distribusi data normal
- h. untuk data nyeri sekarang sesudah diberi Gabapentin p-value 0.0215 : distribusi data normal

Menguji efektifitas Gabapentin untuk nyeri buruk dengan cara membandingkan nilai rata-rata nyeri buruk sebelum pemakaian gabapentin dgn nilai rata-rata nyeri buruk setelah pemakaian gabapentin.. Karena distribusi data setelah pemakaian terdistribusi tidak normal (meskipun distribusi data sebelum pemakaian normal), maka digunakan uji wilcoxon, hasilnya :

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Nyeri_buruk_sbl	23	6.9565	1.66456	4.00	10.00
Nyeri_buruk_stl	23	4.8696	1.17954	2.00	6.00

Nilai rata-rata sbllm menggunakan gabapentin : 6.9565

Nilai rata-rata sesudah menggunakan gabapentin : 4.8696

Secara matematis terdapat penurunan

Secara statistic apakah penurunan tersebut bermakna atau tidak akan terlihat dari hasil dibawah ini :

Test Statistics(b)

	Nyeri_buruk_stl - Nyeri_buruk_sbl
Z	-4.148(a)
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000

a Based on positive ranks.

b Wilcoxon Signed Ranks Test

Dari uji wilcoxon didapatkan p-value sebesar 0.000, maka dapat disimpulkan bahwa nilai penurunan tersebut bermakna (signifikan). Kesimpulannya bahwa gabapentin efektif untuk menurunkan nyeri buruk

Menguji efektifitas Gabapentin untuk nyeri ringan dengan cara membandingkan nilai rata-rata nyeri ringan sebelum pemakaian gabapentin dgn nilai rata-rata nyeri ringan setelah pemakaian gabapentin. Karena distribusi data setelah pemakaian terdistribusi tidak normal (meskipun distribusi data sebelum pemakaian normal), maka digunakan uji wilcoxon, hasilnya :

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Nyeri_ringan_sbl	23	3.0000	1.70561	.00	6.00
Nyeri_ringan_stl	23	1.6522	1.26522	.00	5.00

Nilai rata-rata sbllm menggunakan gabapentin : 3.0000

Nilai rata-rata sesudah menggunakan gabapentin : 1.6522

Secara matematis terdapat penurunan

Secara statistic apakah penurunan tersebut bermakna atau tidak, akan terlihat dari hasil dibawah ini :

Test Statistics(b)

	Nyeri_ringan_stl - Nyeri_ringan_sbl
Z	-3.561(a)
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000

a Based on positive ranks.

b Wilcoxon Signed Ranks Test

Dari uji wilcoxon didapatkan p-value sebesar 0.000, maka dapat disimpulkan bahwa nilai penurunan tersebut bermakna (signifikan). Kesimpulannya bahwa gabapentin efektif untuk menurunkan nyeri ringan

Menguji efektifitas Gabapentin untuk nyeri sedang dengan cara membandingkan nilai rata-rata nyeri sedang sebelum pemakaian gabapentin dgn nilai rata-rata nyeri sedang setelah pemakaian gabapentin. Karena distribusi data setelah pemakaian terdistribusi tidak normal (meskipun distribusi data sebelum pemakaian normal), maka digunakan uji wilcoxon, hasilnya :

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Nyeri_sdg_sblm	23	5.13	1.359	2	8
Nyeri_sdg_stl	23	3.35	1.265	0	6

Nilai rata-rata sblm menggunakan gabapentin : 5.13

Nilai rata-rata sesudah menggunakan gabapentin : 3.35

Secara matematis terdapat penurunan

Secara statistic apakah penurunan tersebut bermakna atau tidak, akan terlihat dari hasil dibawah ini :

Test Statistics(b)

	Nyeri_sdg_stl - Nyeri_sdg_sblm
Z	-4.064(a)
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000

a Based on positive ranks.

b Wilcoxon Signed Ranks Test

Dari uji wilcoxon didapatkan p-value sebesar 0.000, maka dapat disimpulkan bahwa nilai penurunan tersebut bermakna (signifikan). Kesimpulannya bahwa gabapentin efektif untuk menurunkan nyeri ringan

Menguji efektifitas Gabapentin untuk nyeri sedang dengan cara membandingkan nilai rata-rata nyeri sekarang sebelum pemakaian gabapentin dgn nilai rata-rata nyeri sekarang setelah pemakaian gabapentin. Karena distribusi data setelah pemakaian terdistribusi normal dan distribusi data sebelum pemakaian juga normal, maka digunakan paired sampel t test (uji t berpasangan), hasilnya :

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 nyeri_skrng_sbl	4.87	23	1.914	.399
nyeri_skrng_stl	2.87	23	1.714	.357

Nilai rata-rata sblm menggunakan gabapentin : 4.87

Nilai rata-rata sesudah menggunakan gabapentin : 2.87

Secara matematis terdapat penurunan

Secara statistic apakah penurunan tersebut bermakna atau tidak, akan terlihat dari hasil dibawah ini :

Paired Samples Test

	Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper			
Pair 1 nyeri_skrng_sbl - nyeri_skrng_stl	2.000	1.382	.288	1.403	2.597	6.942	22	.000

Dari hasil paired sample t test didapatkan p-value sebesar 0.000, maka dapat disimpulkan bahwa nilai penurunan tersebut bermakna (signifikan). Kesimpulannya bahwa gabapentin efektif untuk menurunkan nyeri sekarang.

Efektifitas Amitriptilin untuk menurunkan :

- a. Nyeri Sedang
- b. Nyeri ringan
- c. Nyeri sedang
- d. Nyeri Sekarang

Untuk mengetahui apakah mengalami penurunan bermakna maka digunakan uji hipotesis paired sample t-test jika memenuhi syarat (distribusi data normal), jika tidak memenuhi syarat maka menggunakan wilcoxon (non parametric)

Uji normalitas pada Amitriptilin :

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Nyeri_buruk_sbl	.194	18	.070	.949	18	.414
Nyeri_buruk_stl	.202	18	.050	.939	18	.275
Nyeri_ringan_sbl	.283	18	.000	.832	18	.004
Nyeri_ringan_stl	.265	18	.002	.855	18	.010
Nyeri_sdg_sblm	.154	18	.200(*)	.956	18	.524
Nyeri_sdg_stl	.216	18	.026	.893	18	.043
nyeri_skrng_sbl	.153	18	.200(*)	.960	18	.610
nyeri_skrng_stl	.154	18	.200(*)	.930	18	.192

* This is a lower bound of the true significance.

a Lilliefors Significance Correction

Karena data berjumlah 18 (utk Amitriptilin), maka digunakan uji Shapiro-Wilk, hasilnya :

- a. untuk data nyeri buruk sebelum diberi Amitriptilin p-value 0.414 : distribusi data normal
- b. untuk data nyeri buruk sesudah diberi Amitriptilin p-value 0.275 : distribusi data normal

- c. untuk data nyeri ringan sebelum diberi Amitriptilin p-value 0.004 : distribusi data tidak normal
- d. untuk data nyeri ringan sesudah diberi Amitriptilin p-value 0.010 : distribusi data tidak normal
- e. untuk data nyeri sedang sebelum diberi Amitriptilin p-value 0.524 : distribusi data normal
- f. untuk data nyeri sedang sesudah diberi Amitriptilin p-value 0.043 : distribusi data tidak normal
- g. untuk data nyeri sekarang sebelum diberi Amitriptilin p-value 0.610 : distribusi data normal
- h. untuk data nyeri sekarang sesudah diberi Amitriptilin p-value 0.192: distribusi data normal

Menguji efektifitas Amitriptilin untuk nyeri buruk dengan cara membandingkan nilai rata-rata nyeri buruk sebelum pemakaian Amitriptilin dgn nilai rata-rata nyeri buruk setelah pemakaian Amitriptilin. Karena distribusi data setelah pemakaian terdistribusi normal dan distribusi data sebelum pemakaian juga normal, maka digunakan paired sample t test (uji t berpasangan), hasilnya :

Paired Samples Statistics

	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1 Nyeri_buruk_sbl	6.61	18	1.720	.405
Nyeri_buruk_stl	4.61	18	1.685	.397

Nilai rata-rata sbllm menggunakan amitriptilin : 6.61

Nilai rata-rata sesudah menggunakan amitriptilin : 4.61

Secara matematis terdapat penurunan

Secara statistic apakah penurunan tersebut bermakna atau tidak, akan terlihat dari hasil dibawah ini :

Paired Samples Test

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	Nyeri_buruk_sbl - Nyeri_buruk_stl	2.000	.767	.181	1.619	2.381	11.063	17	.000

Dari hasil paired sample t test didapatkan p-value sebesar 0.000, maka dapat disimpulkan bahwa nilai penurunan tersebut bermakna (signifikan). Kesimpulannya bahwa amitriptilin efektif untuk menurunkan nyeri buruk.

Menguji efektifitas Amitriptilin untuk nyeri ringan dengan cara membandingkan nilai rata-rata nyeri ringan sebelum pemakaian Amitriptilin dgn nilai rata-rata nyeri buruk setelah pemakaian Amitriptilin. Karena distribusi data setelah pemakaian terdistribusi tidak normal dan distribusi data sebelum pemakaian juga tidak normal, maka digunakan uji wilcoxon, hasilnya :

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Nyeri_ringan_sbl	18	2.72	2.218	0	7
Nyeri_ringan_stl	18	1.94	1.798	0	6

Nilai rata-rata sblm menggunakan amitriptilin : 2.72

Nilai rata-rata sesudah menggunakan amitriptilin : 1.94

Secara matematis terdapat penurunan

Secara statistic apakah penurunan tersebut bermakna atau tidak, akan terlihat dari hasil dibawah ini :

Test Statistics(b)

	Nyeri_ringan_stl - Nyeri_ringan_sbl
Z	-3.071(a)
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002

a Based on positive ranks.

b Wilcoxon Signed Ranks Test

Dari uji wilcoxon didapatkan p-value sebesar 0.002, maka dapat disimpulkan bahwa nilai penurunan tersebut bermakna (signifikan).Kesimpulannya bahwa amitriptilin efektif untuk menurunkan nyeri ringan.

Menguji efektifitas Amitriptilin untuk nyeri sedang dengan cara membandingkan nilai rata-rata nyeri sedang sebelum pemakaian Amitriptilin dgn nilai rata-rata nyeri sedang setelah pemakaian Amitriptilin. Karena distribusi data setelah pemakaian terdistribusi tidak normal (meskipun distribusi data sebelum pemakaian : normal), maka digunakan uji wilcoxon hasilnya :

Descriptive Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Nyeri_sdg_sblm	18	4.67	1.680	2	8
Nyeri_sdg_stl	18	3.39	1.461	1	6

Nilai rata-rata sblm menggunakan amitriptilin : 4.67

Nilai rata-rata sesudah menggunakan amitriptilin : 3.39

Secara matematis terdapat penurunan

Secara statistic apakah penurunan tersebut bermakna atau tidak, akan terlihat dari hasil dibawah ini :

Test Statistics(b)

	Nyeri_sdg_stl - Nyeri_sdg_sblm
Z	-3.502(a)
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000

a Based on positive ranks.

b Wilcoxon Signed Ranks Test

Dari hasil paired sample t test didapatkan p-value sebesar 0.000, maka dapat disimpulkan bahwa nilai penurunan tersebut bermakna (signifikan). Kesimpulannya bahwa amitriptilin efektif untuk menurunkan nyeri buruk.

Lampiran 8. Hasil Analisis Kualitas Hidup

Case Summaries

Penurunan_minggu2

Obat	N	Mean	Std. Deviation
Gabapentin	23	1.30	.974
Amitriptilin	18	1.28	.752
Total	41	1.29	.873

Case Summaries

Penurunan_minggu4

Obat	N	Mean	Std. Deviation
Gabapentin	23	2.87	1.325
Amitriptilin	18	2.44	.784
Total	41	2.68	1.128

Case Summaries

penurunan_akt

Obat	N	Mean	Std. Deviation
Gabapentin	23	1.83	1.230
Amitriptilin	18	1.56	.984
Total	41	1.71	1.123

Case Summaries

penurunan_suasana_hati

Obat	N	Mean	Std. Deviation
Gabapentin	23	1.57	1.161
Amitriptilin	18	1.78	1.353
Total	41	1.66	1.237

Case Summaries

penurunan_kemampuan_jln

Obat	N	Mean	Std. Deviation
Gabapentin	23	2.04	1.430
Amitriptilin	18	1.11	1.231
Total	41	1.63	1.410

Case Summaries

penurunan_pekerjaan_biasa

Obat	N	Mean	Std. Deviation
Gabapentin	23	1.65	1.071
Amitriptilin	18	1.33	.970
Total	41	1.51	1.028

Case Summaries

penurunan_hub_orla

Obat	N	Mean	Std. Deviation
Gabapentin	23	1.52	1.082
Amitriptilin	18	1.17	1.249
Total	41	1.37	1.157

Case Summaries

penurunan_kualitas_tidur

Obat	N	Mean	Std. Deviation
Gabapentin	23	1.48	1.377
Amitriptilin	18	1.28	1.227
Total	41	1.39	1.302

Case Summaries

penurunan_menikmati_hdp

Obat	N	Mean	Std. Deviation
Gabapentin	23	1.61	.839
Amitriptilin	18	1.33	1.085
Total	41	1.49	.952

RINGKASAN TESIS

**PERBANDINGAN PENGGUNAAN GABAPENTIN DAN AMITRIPTILIN
TERHADAP EFEK TERAPI DAN KUALITAS HIDUP PADA PASIEN
STROKE DENGAN NYERI NEUROPATI DI RUMAH SAKIT JOGJA**



Oleh :

PinastiUtami

11/323524/PFA/01102

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

Ringkasan Tesis

PERBANDINGAN PENGGUNAAN GABAPENTIN DAN AMITRIPTILIN
TERHADAP EFEK TERAPI DAN KUALITAS HIDUP PADA PASIEN STROKE
ISKEMIK DENGAN NYERI NEUROPATI DI RUMAH SAKIT JOGJA

Oleh:

Pirasti Utami

11/323524/PFA/01102

Telah disetujui oleh:

Pembimbing Utama



Prof. Zulhies Ikawati, Ph.D., Apt

Tanggal:

Pembimbing Pendamping



dr. Setyaningsih, Sp.S

Tanggal:

INTISARI

Stroke merupakan masalah bagi negara berkembang. Di Indonesia menunjukkan insidensi 234 per 100.000 penduduk dan sekitar 2 - 8 % pasien stroke yang mengalami lesi serebrovaskular akan mengalami nyeri neuropati, hal ini terjadi akibat kelainan sensorik sesudah stroke sehingga otak tidak sepenuhnya mengirimkan info ke tubuh dengan benar. *Randomized Control Trial* yang dilakukan terhadap gabapentin dan amitriptilin merupakan terapi lini pertama untuk nyeri neuropati. Bukti keefektifan suatu obat untuk terapi nyeri neuropati sangat diperlukan bagi tenaga kesehatan untuk mengetahui obat yang paling efektif, sedikit efek samping, dan efisiensi biaya. Gangguan nyeri jangka panjang setelah stroke telah dilaporkan dapat mengurangi kualitas hidup sehingga sangatlah penting juga untuk menilai intensitas. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbandingan efek terapi dan kualitas hidup pada pasien stroke iskemik dengan nyeri neuropati di Rumah Sakit Jogja.

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah *quasi experimental* dengan *consecutive sampling*. Penelitian dilaksanakan pada tanggal 22 April-31 Juli 2013 dengan melibatkan 23 pasien pada kelompok gabapentin dan 18 pasien pada kelompok amitriptilin dan dievaluasi selama 1 bulan. Efektivitas dinilai dengan *Visual Analog Scale* (VAS) setiap 2 minggu sedangkan kualitas hidup dinilai dengan *Brief Pain Inventory* pada minggu ke-0 dan minggu ke-4.

Hasil 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 *p-value* $> 0,05$ 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 *p-value* $> 0,05$ 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.

Kata kunci : stroke iskemik, gabapentin, amitriptilin, efek terapi, kualitas hidup

RINGKASAN

F. Latar Belakang

Stroke merupakan masalah bagi negara-negara berkembang. Di dunia penyakit stroke meningkat seiring dengan modernisasi. Data di negara berkembang seperti Indonesia menunjukkan insidensi 234 per 100.000 penduduk (Miscbach, 2001). Menurut data Riskesdas Depkes RI (2007) dalam laporan nasionalnya mendapatkan bahwa kematian utama untuk semua usia adalah stroke (15,4%), TB (7,5%), hipertensi (6,8%).

Sekitar 2 - 8 % pasien stroke yang mengalami lesi serebrovaskular akan mengalami nyeri neuropati pusat hal ini terjadi akibat kerusakan otak/ kelainan sensorik sesudah stroke sehingga otak tidak sepenuhnya mengirimkan info ke tubuh dengan benar.

Perawatan medis untuk nyeri *post-stroke* di Indonesia sebenarnya sudah mulai menggunakan golongan antridepresen trisiklik seperti amiriptilin dan golongan antikonvulsan seperti gabapentin. Respon pasien menggunakan kedua obat ini cukup baik namun sejak tahun 2013 kedua obat tersebut tidak lagi masuk dalam Daftar dan Plafon Harga Obat sebagai terapi nyeri jejas karena lemahnya bukti ilmiah obat tersebut pada penggunaan nyeri *post stroke* sehingga pengelolaan terapi nyeri *post stroke* menjadi kurang maksimal. Berikut beberapa penelitian *Evidence Based Medicine* (EBM) obat amiriptilin dan obat gabapentin:

4. Penelitian Lamphl *et al* (2002) menunjukkan hasil pada kelompok plasebo mengalami tingkat nyeri 21% dan 17% pada kelompok pengobatan profilaksis dengan amitriptilin dalam waktu 1 tahun setelah diagnosis nyeri *post stroke*.
5. Penelitian yang dilakukan Ter Ong *et al*(2003) menunjukkan bahwa amitriptilin berguna dalam pengelolaan *poststroke paresthesia*.
6. Penelitian Attal N *et al*(1998) menunjukkan bahwa gabapentin mempunyai efek antiallodinia dan antihiperalgnesia meskipun terjadi efek samping namun ringan serta tidak mengganggu aktivitas sehari-hari.

Pemaparan diatas membuktikan gabapentin dan amitriptilin dapat digunakan sebagai terapi nyeri namun untuk membandingkan secara langsung efek obat yang berbeda, harus mencakup pertimbangan efek terapi, efek samping, dan biaya

Gangguan nyeri jangka panjang setelah stroke telah dilaporkan dapat mengurangi kualitas hidup yang mempengaruhi suasana hati, tidur, dan aktivitas sehari-hari sehingga sangatlah penting untuk menilai intensitas, kualitas nyeri, dan sensasi abnormal.

Pemilihan Rumah Sakit Jogja karena rumah sakit ini 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 stroke terletak pada urutan pertama terbanyak dalam 1 bulan. Rumah Sakit Jogja juga merupakan rumah sakit pendidikan yang sangat mendukung adanya penelitian sehingga memudahkan peneliti dalam pengambilan data.

G. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diungkapkan tersebut, maka permasalahan yang akan diteliti adalah sebagai berikut :

3. Bagaimana perbandingan penggunaan gabapentin dan amitriptilin terhadap efek terapi pada pasien stroke iskemik dengan nyeri neuropati di Rumah Sakit Jogja yang diukur dengan menggunakan instrumen *Visual Analog Scale* (VAS)?
4. Bagaimana perbandingan penggunaan gabapentin dan amitriptilin terhadap kualitas hidup pada pasien stroke iskemik dengan nyeri neuropati di Rumah Sakit Jogja yang diukur dengan menggunakan instrument kuisoner *Brief Pain Inventory* (BPI) ?

H. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian adalah :

3. Mengetahui perbandingan efek terapi penggunaan gabapentin dan amitriptilin pada pasien stroke iskemik dengan nyeri neuropati di Rumah Sakit Jogja yang diukur dengan menggunakan instrumen *Visual Analog Scale* (VAS).
4. Mengetahui perbandingan kualitas hidup penggunaan gabapentin dan amitriptilin pada pasien stroke iskemik dengan nyeri neuropati di Rumah Sakit Jogja yang diukur dengan menggunakan instrument kuisioner *Brief Pain Inventory* (BPI).

I. Landasan Teori

Efek terapi penggunaan gabapentin dan amitriptilin untuk terapi nyeri *post stroke* dan pengukuran kualitas hidup perlu ditelaah karena sejauh ini belum pernah dilakukan penelitian padahal nyeri *post stroke* insidensinya cukup banyak selain itu agar pemilihan terapi yang tepat dan efektif dapat ditegakkan sehingga dapat membantu pihak klinisi rumah sakit dalam melakukan pilihan terapi yang efektif pada pengobatan nyeri *post stroke*.

Hasil Penelitian yang melakukan kajian perbandingan efektivitas gabapentin dan amitriptilin yaitu *Diabetic Peripheral Neurophaty Pain* (DPN) (Morello *et al.*, 1999) menyatakan efek terapi antara gabapentin dan amitriptilin tidak ada perbedaan secara statistika dalam mengurangi nyeri, sedangkan pada jurnal penderita dengan *Spinal Cord Injury*(Rintalaet *al.*, 2007) menyatakan amitriptilin lebih efektif dibandingkan difenhidramin dan gabapentin tidak berbeda secara statistika dengan difenhidranin pada penderita *spinal cord injury*. Hasil kedua jurnal memiliki hasil yang berbeda sehingga kemungkinan akan terjadi perbedaan bila kedua obat tersebut digunakan pada pasien stroke iskemik.

J. Hipotesis

Berdasarkan uraian di atas, maka hipotesis penelitian ini adalah:

3. Tidak ada perbedaan efek terapi pada penggunaan gabapentin dan amitriptilin untuk mengatasi nyeri pada pasien nyeri *post* stroke iskemik.
4. Tidak ada perbedaan kualitas hidup pada penggunaan gabapentin dan amitriptilin pada pasien nyeri *posts* troke iskemik.

K. Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian adalah eksperimental dengan rancangan penelitian *Quasy Experimental Design* yang dilakukan terhadap pasien stroke iskemik yang mengalami nyeri *post* stroke yang datang berobat di Rumah Sakit Jogja selama tanggal 22 April- 31 Juli 2013.

L. Jenis dan Sumber Data

Penelitian ini menggunakan data primer berupa form pengumpulan data berisi skala VAS dan kuisioner. Kuisioner yang digunakan *Brief Pain Inventory* dalam bentuk bahasa Inggris yang diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia. Kuisioner telah dilakukan uji validasi dan reliabilitas

M. Jalannya Penelitian

Penelitian dilakukan dengan tahapan sebagai berikut :

4. Tahap persiapan

Tahapan ini meliputi pengurusan *ethical clearance* penelitian dan ijin rumah sakit sebagai tempat penelitian serta persiapan lembar pencatatan data pasien dan kuisioner.

5. Tahap pelaksanaan

Pelaksanaan penelitian dilakukan dalam bentuk kegiatan :

- c. Penderita yang secara klinis didiagnosa oleh dokter terkena nyeri *post* stroke iskemik di Rumah Sakit Jogja diberikan *informed consent*. Untuk intensitas nyeri dinilai pada saat pemeriksaan awal kemudian setiap 2 minggu sekali setelah

diberikan pengobatan amitriptilin tunggal atau gabapentin tunggal dilakukan kembali dan dievaluasi hingga minimal bulan ke 1 penelitian dengan menggunakan *Visual Analog Scale* (VAS) sedangkan pengukuran kualitas hidup dengan kuisioner *Brief Pain Inventory* dilakukan² kalisebelum menerima perlakuan dan diakhir setelah menerima perlakuan (1 bulan).

- d. *Visual Analog Scale* (VAS) terdiri dari skala 0-10. Pemeriksaan VAS akan dibantu oleh peneliti yang sebelumnya pasien diperkenalkan mengenai VAS, untuk tidak nyeri ujung sebelah kiri dan untuk paling nyeri di ujung kanan setelah itu pasien menentukan sendiri kualitas nyeri yang dirasakan pada setiap kali di evaluasi. Sedangkan pengisian kuisioner didampingi langsung oleh peneliti dengan begitu responden dapat bertanya apabila kurang jelas. Kemudian peneliti melakukan pengecekan setelah pengisian kuisioner selesai diisi dan dikembalikan responden.

6. Tahap pengolahan dan analisis data

Data dari pasien dan data dari kuisioner setelah terkumpul akan dilakukan pengolahan dan analisis data sesuai metode analisis yang digunakan.

N. Pengolahan dan Analisis Data

Data penelitian diolah dengan cara sebagai berikut :

3. Analisis deskriptif dari karakteristik subyek penelitian (umur dan jenis kelamin).
4. Analisis uji signifikansi data VAS dan kuisioner *Brief Pain Inventory* dengan metode statistik *student t-test* tingkat kepercayaan 95.

O. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian telah dilaksanakan dari bulan April sampai dengan Juli 2013 dengan menggunakan *consecutive sampling*. Pasien penelitian ini adalah pasien nyeri *post stroke* iskemik yang berjumlah 57 pasien. Pasien selanjutnya dialokasikan menjadi 2 kelompok yaitu kelompok gabapentin (n=31) dan kelompok amitriptilin (n=26). Selama penelitian terdapat 16 pasien yang tidak meneruskan/mengundurkan diri dari penelitian terdiri dari kelompok gabapentin 8

orang dan kelompok amitriptilin 8 orang, pada kelompok gabapentin 2 pasien *double* terapi, 1 pasien mengalami efek samping obat dan 5 pasien sulit dihubungi dengan alamat tidak jelas sedangkan pada kelompok amitriptilin 1 pasien *double* terapi, 5 orang mengalami efek samping obat dan 2 pasien sulit dihubungi dengan alamat tidak jelas. Pada akhir penelitian dijumpai 41 pasien (23 pasien kelompok gabapentin dan 18 pasien kelompok amitriptilin) yang melengkap prosedur penelitian dan seluruhnya diikutkan dalam analisis.

Karakteristik subyek penelitian dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, usia, tingkat pendidikan, dan pekerjaan. Dari hasil analisa statistik menggunakan uji *chi square* menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada tiap karakteristik subyek penelitian, sehingga subyek penelitian ini homogen.

Karakteristik nyeri dilakukan untuk melihat jenis dari rasa nyeri tersebut untuk mengetahui jenis nyeri pada pasien *post* stroke iskemik dan hasilnya lebih dirasakan kaku, berat, ngilu dan cekot-cekot yang dapat mengganggu aktivitas sehari-hari.

Klasifikasi nyeri dibagi menjadi 3: nyeri nosiseptif, nyeri neuropati dan nyeri fungsional. Pada nyeri nosiseptif terjadi nyeri pada reseptor diujung saraf bebas yang ada dikulit, persendian, otot, dan visceral sedangkan pada nyeri neuropati disebabkan adanya lesi pada sistem saraf sentral maupun perifer dimana bersifat konstan dan hilang muncul serta bersifat epikritik (tajam dan menyetrum) yang ditimbulkan oleh serabut A δ yang rusak dengan lokalisasi tak jelas yang disebabkan oleh serabut C yang abnormal (Argoff, 2002). Nyeri neuropati dapat menghasilkan disestesia (ketidaknyaman dan sensasi berbeda dari sensasi nyeri biasa). Karakteristik nyeri disestesia seperti sensasi terbakar, kesemutan, rasa kebal, sensasi seperti ditekan, diperas, tajam seperti disengat listrik (Raylene, 2008).

Iskemia, keracunan zat tonik dan gangguan metabolic dapat menyebabkan lesi serabut saraf aferen dan lesi tersebut mengubah fungsi saraf sensorik sehingga aktivitas serabut saraf aferen menjadi abnormal.

Hasil analisis dalam penelitian ini menggunakan nilai VAS dengan rentang 0-10 dimana nilai VAS 0-3 untuk nyeri ringan, nilai VAS 4-6 untuk nyeri sedang

dan 7-10 untuk nyeri paling hebat (Raylene *et al.*, 2008). Nyeri neuropati kurang responsif pada obat analgesik golongan NSAID dan opioid (Mao, 2000) sehingga dicoba diberikan obat antikonvulsan dan antidepresan trisiklik sebagai terapi nyeri neuropati.

4. Efek terapi gabapentin untuk mengurangi nilai intensitas nyeri *post stroke*

Gabapentin merupakan obat yang biasa digunakan sebagai terapi epilepsi dengan mekanisme kerja meningkatkan konsentrasi GABA pada cairan cerebrospinal pasien dan sejak 1998 gabapentin mulai digunakan untuk terapi nyeri neuropati dengan mekanisme gabapentin mampu masuk ke dalam sel untuk berinteraksi dengan reseptor $\alpha 2\delta$ yang merupakan subunit dari Ca^{2+} -channel (Nicholson, 2006).

Pemberian gabapentin menyebabkan penurunan sebesar 1,31 dari minggu sebelum pemberian hingga 2 minggu setelah pemberian gabapentin. Nilai signifikan dari rentang 2 minggu didapatkan 0,00 ($p < 0,05$) yang menunjukkan penurunan sebesar 1,31 berbeda secara statistik. Penggunaan gabapentin setelah 4 minggu secara matematis terdapat penurunan sebesar 2,87. Dari uji statistik selisih nilai VAS minggu ke 0 dan ke-4 kelompok gabapentin ini didapatkan nilai signifikan 0,00 ($p < 0,05$) yang menunjukkan penurunan sebesar 2,87 berbeda secara statistik. Pada penelitian ini dapat menunjukkan bahwa penggunaan gabapentin 100 mg sehari 2 kali selama 1 bulan berefek dalam menurunkan tingkat nyeri, hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan gabapentin dapat dirasakan efeknya setelah 1-2 minggu pemakaian dan membantu mengurangi nyeri bila digunakan setidaknya 2-3 bulan (Anonim, 2010)

5. Efek terapi amitriptilin untuk mengurangi nilai intensitas nyeri *post stroke*

Amitriptilin merupakan obat dari golongan antidepresan trisiklik (TCA) dengan mekanisme aksi menghambat *re-uptake* 5-HT dan norepineprin (NE) selain itu juga menurunkan reseptor 5-HT sehingga dapat meningkatkan konsentrasi 5-HT di celah sinaptik. Hambatan *re-uptake* NE jg meningkatkan konsentrasi NE di celah sinaptik. Peningkatan NE menyebabkan penurunan

jumlah reseptor adrenergik beta yang mengurangi aktivitas adenilsiklasi yang otomatis mengurangi adenosum monofosfat dan mengurangi pembukaan sinaps-Na. Penurunan Sinaps-Na yang membuka berarti depolarisasi menurun dan nyeri berkurang (Richeimir S, 2003). Pemberian amitriptilin menyebabkan penurunan sebesar 1,28 dari minggu sebelum pemberian hingga 2 minggu setelah pemberian. Nilai signifikan dari rentang 2 minggu didapatkan 0,00 ($p < 0,05$) yang menunjukkan penurunan sebesar 1,28 berbeda secara statistik. Penggunaan amitriptilin setelah 4 minggu secara matematis terdapat penurunan sebesar 2,44. Dari uji statistik selisih nilai VAS minggu ke 0 dan ke-4 kelompok amitriptilin ini didapatkan nilai signifikan 0,00 ($p < 0,05$) yang menunjukkan penurunan sebesar 2,87 berbeda secara statistik. Pada penelitian ini dapat menunjukkan bahwa penggunaan amitriptilin 12,5 mg sehari 2 kali selama 1 bulan berefek dalam menurunkan tingkat nyeri.

6. Perbandingan efek terapi gabapentin dan amitriptilin pada minggu ke-2 dan minggu ke-4

Dilihat penurunan nilai masing-masing data sebelum diberi obat dikurangi nilai sesudah pemberian obat kemudian dibandingkan nilai rata-rata penurunannya antara kelompok gabapentin dan kelompok amitriptilin.

Perbandingan penurunan nilai VAS pada kelompok gabapentin lebih besar daripada kelompok amitriptilin baik pada 2 minggu dan 4 minggu setelah pemberian obat namun apabila diuji secara statistik dengan Mann-Whitney perbandingan penurunan nilai VAS pada 2 minggu setelah pemberian obat tidak berbeda secara statistik ($p > 0,05$) begitu juga pada penurunan nilai VAS pada 4 minggu setelah pemberian obat menunjukkan tidak berbeda secara statistik ($p > 0,05$) yang artinya gabapentin dan amitriptilin memiliki keefektifan yang sama.

Penelitian ini juga mengukur kualitas hidup pasien dengan menggunakan kuisioner Brief Pain Inventory, dimana kuisioner ini mampu menggambarkan: aktivitas umum, suasana hati, kemampuan berjalan, pekerjaan, hubungan dengan orang lain dan cara menikmati hidup. Kuisioner ini memiliki skor dimana skor paling rendah memiliki kualitas hidup yang lebih baik. Dari hasil penelitian ini rata-rata nilai awal kualitas hidup pada kelompok gabapentin didapatkan

4,37±1,82 setelah mendapatkan terapi selama 1 bulan diukur kembali didapatkan 2,70±1,34 secara sistematis terdapat penurunan 1,67 diperkuat dengan uji *paired sample t-test* didapatkan *p-value* 0,000 yang berarti berbeda secara statistik (signifikan) sedangkan pada kelompok amitriptilin didapatkan 3,71±1,64 setelah mendapatkan terapi selama 1 bulan diukur kembali didapatkan 2,34±1,14 secara sistematis terdapat penurunan 1,37 diperkuat dengan uji *paired sample t-test* (data terdistribusi normal) didapatkan *p-value* 0,000 yang berarti berbeda secara statistik (signifikan).

Dari hasil selisih penurunan nilai kualitas hidup kemudian dibandingkan dan didapatkan nilai signifikansi sebesar *p-value*>0,05 yang berarti pada penelitian ini perubahan nilai kualitas hidup kelompok gabapentin dan kelompok amitriptilin berarti tidak berbeda secara statistik (tidak signifikan).

Tata laksana terapi tidak akan lengkap tanpa monitoring efek samping obat, sehingga dari 57 pasien yang mengikuti penelitian ini juga dilakukan monitoring efek samping kedua obat tersebut. Sebelas pasien dari kelompok gabapentin mendapat efek samping berupa 5 pasien mengeluhkan kantuk (16,1%), 1 pasien mengeluhkan pusing (3,2%), 1 pasien mengeluhkan mulut kering (3,2%) dan 1 pasien mengeluhkan lemas (3,2%). Dari 11 pasien ada 3 pasien yang mendapat >1 keluhan seperti yang dialami pasien no.9 lelah dan pusing (3,2%), pasien no.34 lelah dan konstipasi (3,2% dan pasien no.37 mulut kering dan konstipasi (3,2%) sedangkan pada kelompok amitriptilin terdapat 11 pasien yang mendapatkan efek samping berupa 5 pasien mengeluhkan kantuk(19,2%), 3 pasien mengeluhkan lemas (11,5%) dan 2 pasien mengeluhkan mulut kering (7,7%). Dari 11 pasien ada 1 pasien yang mendapat > 1 keluhan yaitu pasien no.28 kantuk dan mulut kering (3,8%).

Menurut literature pemakaian gabapentin memang memiliki efek samping berupa rasa mengantuk, pusing, dan yang jarang adalah gastrointestinal dan edema perifer ringan. Apabila efek samping terjadi yang dilakukan adalah penyesuaian dan monitoring dosis tidak sampai pada penghentian dosis sedangkan pemakaian amitriptilin harus digunakan secara hati-hati pada lansia karena resiko terjatuh dan gangguan kognitif, selain itu amitriptilin juga dikontraindikasikan

pada penyakit kardiovaskular. Dari pemaparan di atas gabapentin memiliki tolerabilitas yang baik, aman, dan sedikit berinteraksi dengan obat lain dibanding obat nyeri lainnya. (Dworkin, 2003).

P. Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa:

3. Pemakaian gabapentin dan amitriptilin selama 2 minggu menunjukkan penurunan intensitas nyeri yang diukur dengan VAS, masing-masing sebesar $1,31 \pm 0,97$ dan $1,28 \pm 0,75$ dengan nilai $p\text{-value} > 0,05$ yang berarti tidak berbeda secara signifikan sedangkan pengukuran pada minggu ke-4 menunjukkan penurunan intensitas nyeri yang diukur dengan VAS, masing-masing $2,87 \pm 1,33$ dan $2,44 \pm 0,78$ dengan nilai $p\text{-value} > 0,05$ yang berarti tidak berbeda secara signifikan
4. Penggunaan gabapentin dan amitriptilin selama 4 minggu juga menunjukkan penurunan skor kualitas hidup yang diukur dengan BPI $1,67 \pm 0,78$ dan $1,37 \pm 0,80$ dengan nilai $p\text{-value} > 0,05$ yang berarti tidak berbeda secara signifikan.

Q. Saran

Saran yang dapat diberikan berdasarkan penelitian:

Bagi penelitian selanjutnya dapat dilakukan penelitian perbandingan penggunaan gabapentin dan amitriptilin terhadap efek terapi dan kualitas pada pasien stroke iskemik dengan nyeri neuropati dengan tingkatan metodologi yang lebih tinggi seperti *Randomized Control Trial*.

R. DAFTAR PUSTAKA

Adams H.P, Adams R.J, Zoppo G.J, Goldstein L.B, Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke, 2005 Guidelines update A Scientific Statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association, *Stroke*, 2005 ; 36:916.

- Anonim. 2010, FAQs about Gabapentin for Pain Relief, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust.
- Andersen G., Vestergaard K., Ingeman-Nielsen M. 1995, *Incidence of central post-stroke pain*, Pain; 61: 187-93.
- Argoff CE, Managing Neurophatic Pain: New Approaches For Today's Clinical Practise. 2002 (cited 2013 November), Available from:URL: http://www.medcape.com/view_program/2361.htm
- Asri, Suryaniati. (2006). *Perbedaan pengaruh pemberian anestesi spinal dengan anestesi umum terhadap kadar gula darah*. Karya tulis ilmiah, Universitas Diponegoro
- Attal N., Brasseur B., Parker F., Chauvin M., Bouhassira D. Effects of the anticonvulsant gabapentin on peripheral and central neuropathic pain : a pilot study. *Eur. Neurol.*, 1998,40: 191-200
- Backonja M, Beydoun A, Edwards KL. 1998, Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus : a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280;211-4.
- Boivie J. 1999, *Central Pain From Brain Lesions*. In: In: Max M (Ed), Pain 1999 - An Updated review: Refresher Course Syllabus. Seattle; IASP Press: 77-85
- Brunner dan Suddarth. 2001, *Keperawatan Medikal Bedah Edisi 8 Volume 2*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC
- Dahlan, M.S. 2010, *Besar Sampel dan Cara Penagmbilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*, Salemba Medika, Jakarta, Indonesia
- Dipiro, J.T, Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Well, B.G., Posey, L.M., 2005. *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach*, Sixth Edition, 415-425, The McGraw-Hill Companies, Inc, New York.
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, Bushnell MC, Farrar JT, Galer BS, Haythorthwaite JA, Hewitt DJ, Loeser JD, Max MB, Salterelli M, Schmader KE, Stein C, Thompson D, Turk D, Wallace MS, Watkins LR, Weinstein SM. 2003, *Advances in Neurophatic*

- pain : diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arc Neurol* 2003; 60:1524-34
- Fagan S.C, Hess D.C, 2005, *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach : Stroke*, 6th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York.
- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JVI, Sacco RL. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*. 2006, *Harrison's Manual of Medicine*, 16th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York.37:1583--1633.
- Jensen T. 2002, Anticonvulsants in neurophatic pain: rationale and clinical evidence, *Eur Journal Pain*. 6(Suppl.A): 61-68
- Kasper D.L, Braunwald E, Fauci A.S, Hauser S.L, Longo D.L, Jameson J.L. 2005, *Harrison's Manual of Medicine*, 16th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York.
- Koda-Kimble M.A., Young L.Y., Kradjan W.A., Guglielmo B.J. 2005, *Applied Therapeutics : The Clinical Use of Drugs*, 8th ed, Lippincott Williams and Wilkin, Philadelphia.
- Kumar G, Soni CR. 2009, Central Post Stroke Pain: current evidence, *Journal of The Neurological Science* 284 (2009) 10-17.
- Laksmiasanti L, Harsono, Sugianto, Widyo K, *Kumpulan Makalah Seminar stroke I-VIII*, Mei 2003, RS Bethesda, Yogyakarta
- Lampl C, Yazdi K, Roper C. 2002, Amitriptilin in the Prophylaxis of Central Poststroke Pain : Preliminary Results of 39 Patients in a Placebo-Controlled, Long-Term Study. *AHA journal* doi: 10.1161/01

- STR.0000037674.95338.86.<http://stroke.ahajournal.org/content/33/12/3030>, diakses tgl 9 januari 2013.
- Mao J, Chen L, 2000. Gabapentin in Pain Mangement.Massachusetts General Hospital.Harvard Medical School. Boston. *Anesth Analg* 2000;91:680-7
- Meliala, L. 2004, *Terapi Rasional Nyeri*, Medika Gama Press, Yogyakarta
- Morello CM, Leckband G Susan, Stoner P carol, Moorhouse F David, Sahagian A Gregory. 1999, Randomized Double Blind Study Comparing the Efficacy of Gabapentin With Amitriptilin on Diabetic Peripheral Neurophaty Pain. *Arch Intern Med/Vol 159*hal 1931-1939. <http://archinte.jamanetwork.com> diakses tgl 8 januari 2013.
- National Stroke Association. 2006,*Recovery after Stroke: Dealing with Pain*. Retrieved June 10, 2008, from http://www.stroke.org/site/DocServer/NSAFactSheet_Pain.pdf?docID=995. Diakses 9 januari 2013
- Nicholson B. 2006, Differential Diagnosis: Nociceptive and Neuropathic. *American Journal*.Juni 2006. P256-61
- Raylene M respond.2008, Penilaian Nyeri hal 141-152
- Richeimer S. 2007, *Understanding Neurophatic Pain*. (cited 2013 November). Available from URL: <http://www.spineuniverse.com>
- Rowbothman M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. 1998, Gabapentin for treatment of podtherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1837-42
- Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, Fiess RN, Tastard LV, Loubser PG. 2007, Comparison of the Effectiveness of Amitriptilin and Gabapentin on Chronic Neurophatic Pain in Persons with Spinal Cord Injury, *Arch Phys Rehabil* Vol 88.
- Sinambela D. 2002, *Pengalaman Nyeri pada Pasien Dengan Nyeri Kronis di RSUP Adam Malik Medan*, diakses pada 10 Maret 2013, <http://repository.usu.ac.id/handle/123456789/27033>.

Stanford Hospital and Clinics *Post-stroke Pain*:
standfordhospital.org/clinicsmedServices/COE/Neuro/ChronicPain/Pain/strokePain.html

Ter-Ong C, Feng Sung S, Shun Wu C, Ning Lo C. 2003, An Open-label Study of Amitriptylin in Central *Poststroke* Paresthesia. *Acta Neurol Taiwan*; 12: 177-180, diakses tgl 9 januari 2013.

**THE COMPARISON OF GABAPENTIN AND AMITRIPTILIN USAGE
TOWARD THERAPEUTIC EFFECT AND QUALITY OF LIFE FOR
ISCHEMIC STROKE PATIENTS WITH NEUROPATHIC PAIN
IN JOGJA HOSPITAL**



Oleh :

PinastiUtami

11/323524/PFA/01102

GRADUATE PROGRAM
FAKULTY OF PHARMACY
UNIVERSITY GADJAH MADA
YOGYAKARTA
2013

SUMMARY

THE COMPARISON OF GABAPENTIN AND AMITRIPTILIN USAGE TOWARD
THERAPEUTIC EFFECT AND QUALITY OF LIFE FOR ISCHEMIC STROKE
PATIENTS WITH NEUROPATHIC PAIN IN JOGJA HOSPITAL

By:

Pinasti Utami

11/323524/PFA/01102

Approved by:

Pembimbing Utama



Prof. Zulfies Ikawati, Ph.D., Apt

Tanggal:

Pembimbing Pendamping



dr. Setyamingsih, Sp.S

Tanggal:

SUMMARY

A. Background

Stroke becomes a significant problem in developing countries. Stroke disease is increasing along with the process of modernization in the world. The data in developing countries like Indonesia show the incidence 234 each 100,000 habitants (Miscbach, 2001). Based on the data from *Riskesdas Depkes RI (2007)* in its national report it is stated that the major natality for all ages is stroke (15.4%), TB (7.5%), hypertension (6.8%).

There are 2 – 8 % stroke patients who suffer from cerebrovascular lesion will suffer from pain in central neuropaty. This is caused by brain damage/ sensoric disorder after stroke, so the brain does not completely send the info to the body correctly.

Medical treatment for pain after stroke in Indonesia is actually starting to use anti-depressant tricyclic class such as amiriptilin and anti-convulsan class like ganapentin. Patient response using both of the medicines is quite good, but since 2013 both of the medicines are not included in the List and Price Ceiling of Medicine as pain therapy because weak scientific evidence of the medicine to use in the pain of post stroke, so the management post stroke pain becomes less maximal. Here there are some researches of Evidence Based Medicine (EBM) amiriptin and ganapentin medicine:

1. Lamphl et. al. (2002) explains that the result in placebo group had pain rate 21% and 17% in profilaxis medication group with amitriptilin during 1 year after diagnosed post stroke pain.
2. The research done by Ter Ong et. al. (2003) shows that amitriptilin had significant function in managing post stroke paresthesia.
3. Attal N et. al.(1998) mentions that gabapentin had the effect of antiallodinia and antihiperalgnesia although there was side effect, but it is quite light and not disturbing daily activities.

The statements above prove that gabapentin and amitriptylin can be used as pain therapy, but to compare different effectiveness of medicine directly, there must be included effectiveness consideration, side effect, and cost.

Post stroke long term pain disorder has been reported to be able to reduce life quality which influences feeling condition, sleeping, and daily activities, so it is very significant to assess the intensity, pain quality, and abnormal sensation.

The choice to Jogja Hospital was decided because this hospital becomes one of state hospitals type B which has some facilities such as neuron poly that has patient visit 800 – 1000 patients every month. Stroke patient visit becomes the first list in every month. Jogja Hospital is also considered as educative hospital that really supports the research, so it is easy to the researcher to take the data.

B. Formulation of the Problem

Based on the background mentioned before, it can be inferred that the problems that will be investigated are as follow:

1. How is the comparison of the therapeutic effect using gabapentin and amitriptylin as neuropathy pain therapy in ischemic stroke in Jogja Hospital that is measured by using Visual Analog Scale (VAS) instrument?
2. How is the comparison of ischemic stroke outpatient's living quality in Jogja Hospital who gets gabapentin and amitriptylin therapy as neuropathy pain therapy measured by using Brief Pain Inventory (BPI) questioner instrument?

C. Objectives of the Study

The objectives of the study are:

1. To know the therapeutic effect of gabapentin and amitriptylin use as neuropathy pain therapy in ischemic stroke in Jogja Hospital by using Visual Analog Scale (VAS) instrument.
2. To examine the comparison of ischemic stroke outpatient's living quality in Jogja Hospital that gets pain therapy by using Brief Pain Inventory (BPI) questioner instrument.

D. Theoretical Review

The therapeutic effect of using gabapentin and amitriptylin for post stroke pain therapy and measurement of living quality need to be investigated because so far there is no research related to these issues. Whereas, post stroke pain has quite high incident. Besides, in order to get precise and effective therapy choice, it is necessary to choose the most appropriate medication, so it can help the clinic division in the hospital in choosing effective therapy to medication of post stroke pain.

The result of the study that studied the comparison of gabapentin and amitriptylin therapeutic effect which was Diabetic Peripheral Neuropathy Pain (DPN) (Morello et.al. (1999) states that the effectiveness of dimenhidramen and gabapentin is not quite different statistically with dimenhidranin in spinal cord injury patient. The result of both journals has different outcome, so there will be possibility if both of the medicines are used in ischemic stroke patients.

E. Hypothesis

Based on the explanation above, it can be stated that the hypothesis of the study are:

1. The existence of different therapeutic effect in using gabapentin and amitriptylin to cure the neuropathy pain in ischemic post stroke patients.
2. There is different living quality to the use of gabapentin and amitriptylin in ischemic post stroke patients.

F. Kind of Research and Research Design

The research is experimental study with research design using Quasy Experimental Design conducted to ischemic stroke patients who suffer from post stroke pain coming in Jogja Hospital during April – July 2013 period.

G. Kind of Data and Data Source

The study uses primary data in the form of data collection forms containing VAS scale and questioner. Questioner used was Brief Pain Inventory in English form translated to Bahasa Indonesia. The questioner has got validation and reliability test.

H. Research Method

The research was done by conducting several steps:

1. Preparation

The step of this stage includes research ethical clearance and hospital permission as the research site as well as the preparation of data note taking paper and questioner.

2. Implementation Step

The implementation steps were conducted as follow:

- a. The patients diagnosed clinically by the doctor suffering from ischemic post stroke pain in Jogja Hospital were given informed consent. For pain intensity was measured in the time of initial checking then every once in 2 weeks, the patients were given single amitriptilin medication or single gabapentin was repeated and evaluated until at least the first month of the research by using Visual Analog Scale (VAS) while the measurement of living quality with Brief Pain Inventory questioner was done twice before accepting the treatment and ended after receiving the treatment (1month).
- b. Visual Analog Scale (VAS) consists of scale 0 -10. VAS checking would be helped by the researcher before the patients were introduced about VAS, for no pain on the left side and for the most painful was on the right side. Then, the patients decided by themselves the pain quality that they felt every time the evaluation was done. Meanwhile, the filling of questioner was guided directly by the researcher, so the respondents can ask directly if they thought that the questioner was unclear. After that, the researcher checked all the questioner and returned to the respondents.

3. Data processing and Data analysis Step

The data from the patients and the data from the questioners were collected in order to be processed and analyzed based on the most appropriate method used.

I. Data Processing and Data Analysis

The data of the study was processed by using these following ways:

1. Descriptive analysis from the characters of the research subjects (age and sex)
2. Significant test analysis of VAS data and questioner Brief Pain Inventory by using student t-test statistical method with trusted rate 95.

J. Result and Discussion

The study had been done in April until July 2013 by using consecutive sampling. The patients of the study were the patients of ischemic post stroke pain that consist of 57 patients. Then, the patients were allocated into 2 groups i.e. gabapentin group (n=31) and amitriptilin group (n=26). During the study, there were 16 patients who did not continue/quit from the study consisting of gabapentin group 8 patients and amitriptilin group 8 patients, in gabapentin group 2 patients had double therapy, 1 patient had the side effect of the medicine and 5 patients were difficult to reach with unclear address, meanwhile in amitriptilin group 1 patient had double therapy, 5 patients got the side effect of the medicine and 2 patients were difficult to reach with unclear address. In the end of the study, there were 41 patients (23 patients from gabapentin group and 18 patients from amitriptilin group) completing research procedure and the whole of the patients were included in the analysis.

The characteristics of research subjects were grouped based on sex, age, education, and occupation. From the result of statistical analysis by using chi square test, it shows that there was no significant difference in every characteristic of the research subjects, so the subjects of the study were homogenous.

Pain characteristic was done to examine kinds of pain to know the pain of ischemic post stroke patients and the result was felt stiff, heavy, pain, and head ache that could disturb the patients' daily activities.

Pain classification was divided into 3 kinds: nosiseptive pain, neuropati pain and functional pain. In nosiseptive pain, there was pain in receptor in the edge of the independent nerves that are located in the skin, joint, muscle, and visceral; while in neuropati pain the pain was caused the existence of lesion in the system of central nerves as well as in peripheral where the pain was constant and fluctuatively appear and disappear and having epicritic character (sharp and inducing) that was caused by broken A δ fibrous with unclear localization caused by abnormal C fibrous (Argoff, 2002). Neuropati pain can produce disesthesia (discomfort and different sensation from the usual pain). Pain characteristic of disesthesia was like burnt sensation, numbness, sensation like baing pressed, sharp like getting electric shock (Raylene, 2008).

Ischemia, tonic substance poisonous and metabolic disorder can cause aferen nerve fibrous lesion and the lesion changed the function of sensoric nerve, so the activity of aferen nerve fibrous becoming abnormal.

The analysis result in this study used VAS with scale 0-10 where the score of VAS 0-3 for light pain, the score of VAS 4-6 for medium pain, and the score of VAS 7-10 for the most paroxysm pain (Raylene,2008). Neuropati pain was less responsive in analgesic medicine group NSAID and opioid (Mao&Chen 2000), so it is significant to give anticonvulsan and antidepressant tricyclic medication as neuropati pain therapy.

7. The Therapeutic Effect of Gabapentin to reduce Pain

Gabapentin becomes medicine that is usually used as epilepsy therapy with working mechanism to increase GABA concentration in patients' cerebrospinal, and since 1998 gabapentin started to use for neuropati pain therapy with the mechanism of gabapentin that can enter in the cells to interact with receptor $\alpha 2\delta$ which becomes subunit of Ca²⁺-channel (Nicholson, 2006).

The treatment of gabapentin caused a decrease 1,31 from the previous week of the treatment until 2 weeks got 0,000 ($p >0,005$) showing decrease level 1.31, and it was different statistically. The treatment of gabapentin after 4 weeks mathematically had decrease level 2.87. from the statistic test, the difference of

VAS value the week of 0 and the week of 4 in gabapentin group got significant level 0,000 ($p > 0,005$) showing decrease level 2.87 that was different statistically. In this research, it can be shown that the treatment of gabapentin 100 mg in a day twice during 1 month had significant effect in decreasing the rate of pain, this is appropriate to the theory mentioning that gabapentin could be felt the effect after 1-2 week of treatment and help to reduce the pain if it was used at least 2-3 months (Acute Pain Service, 2010).

8. The Therapeutic Effect of Amitriptilin to Reduce Pain

Amitriptilin is the medicine from tricyclic antidepressant group (TCA) with the mechanism action to hamper the up-take 5-HT and norepineprin (NE); besides this also decrease the receptor 5-HT, so it can increase the concentration 5-HT in sinaptik gap. The hamper of *re-uptake* NE also increased the concentration of NE in sinaptik gap. The increase of NE caused decrease of receptor adrenergik beta number that reduced adenilsiklasi activities which was automatically decrease adenosum monofosfat and decrease the opening of sinaps-Na. the decrease of Sinaps-Na which opened means that depolarization decreased and the pain also decreased (Richeimir S, 2003). The treatment of amitriptilin caused decrease rate 1.278 from the week before giving the treatment until the week 2 after giving the treatment. Significant value from the range 2 weeks got 0.000 ($p > 0.005$) showing decrease 1.278 that was different statistically. The treatment of amitriptilin after 4 weeks mathematically consisted decrease 2.444. From the statistic test, the difference of VAS value in the week 0 and the week 4 amitriptilin group was achieved significance value 0.000 ($p > 0.005$) showing the reduction 2.87 which was statistically different. This study is able to show that the treatment of amitriptilin 12.5 mg in a day twice during 1 month had significant effect in reducing the rate of pain in the patients.

9. The Comparison Therapeutic Effect of Gabapentin and Amitriptilin in the Week 2 and the Week of 4

Based on the reduction of each value from each data before given the medication treatment was reduced the value after given the medication treatment,

then it was compared to the average value of the reduction between gabapentin group and amitriptilin group.

Reduction comparison of VAS value in gabapentin group was greater than amitriptilin group both in the week 2 and the week 4 after given the medication, but if it was tested statically with Mann-Whitney, the comparison of VAS value reduction in the week 2 after given the treatment was not different statistically ($p=0,779$). It also happened with the reduction of VAS value in the week 4 after given the treatment which showed no difference statistically ($p=0.239$) which means that gabapentin and amitriptilin have similar effectiveness character.

This study also measures patients' living quality by using questioner Brief Pain Inventory, in which this questioner was able to describe: general activities, mood, walking capability, jobs, relationship with other people, and the way to enjoy their life. This questioner had score in which the lowest score had better living quality. From the result of the study the initial value of the living quality in a whole aspect in gabapentin group got $26,478 \pm 11,077$ after getting therapy in 1 month, then it was re-measured getting 15.39 ± 8.139 systematically there was reduction 11.088, and it was strengthened by *paired sample t-test* test got *p-value* 0.000 which means different statistically (significant); while in the group amitriptilin got 22.44 ± 9.853 after getting therapy during 1 month measured again getting 14.22 ± 6.975 systematically there would be reduction 8.22 was strengthened by *paired sample t-test* (data was distributed normally) getting *p-value* 0.000 meaning that it was different statistically (significant).

From the result of reduction difference of living quality value, then it was compared and got significant value *p-value* 0.225 means which means that the study of value change living quality in gabapentin group and amitriptilin group that was really different statistically (not significant).

The implementation of the therapy was incomplete without monitoring the side effect of the medicines, so from 41 patients following this research there was the monitoring of the side effect of both medicines. Ten of the patients in gaba group got side effect in the form of complaining sleepiness, 2 patients complaining fatigues, 3 patients complaining constipation, 1 patient complaining

headache and 2 patients complaining dry mouth. From 10 patients, there were 3 patients getting >1 complain like what was complained by the patient no.9 (fatigue and headache), patient no.34 (fatigue and constipation) and patient no.37 (dry mouth and constipation); while in the amitriptilin group consisting 6 patients getting side effect 4 patients complained from sleepiness, 1 patient complained fatigue and 2 patients complained dry mouth. From 6 patients, there was 1 patient consisting > 1 complain that was patient no.28 (sleepy and dry mouth). According to the literature of using gabapentin indeed had side effects like sleepiness, headache, it was rare that there were gastrointestinal and light perifer edema perifer. If the side effect happened, there must be adaptation and monitoring the dosage not until stopping the dosage; while using amitriptilin must be used carefully in elderly because the fallen risk and cognitive disorder, besides amitriptilin also has contra-indication to cardiovascular disease. From the explanation above, gabapentin has good tolerability, secure, and little interacted with other medicines compared to the other pain medications (Dworkin, 2003).

K. Conclusion

From the results of this study concluded that:

1. The use of gabapentin and amitriptyline for 2 weeks showed a decrease in pain scores measured by VAS, respectively 1.31 ± 0.97 and 1.28 ± 0.75 with a p-value > 0.05, which means do not different significantly, while measurements at week 4 showed a decrease in pain scores measured by VAS, respectively 2.87 ± 1.33 and 2.44 ± 0.78 with a p-value > 0.05, which means do not different significantly
2. The use of gabapentin and amitriptyline for 4 weeks also showed a decrease in quality of life scores as measured by the BPI 1.67 ± 0.78 and 1.37 ± 0.80 with a p-value > 0.05, which means do not different significantly.

L. Suggestion

For further research can be carried out comparison therapeutic effect research and quality of amitriptyline and gabapentin for the treatment of pain in stroke patients with higher of methodology like Randomized Control Trial.

M. Bibliography

- Adams H.P, Adams R.J, Zoppo G.J, Goldstein L.B, Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke, 2005 Guidelines update A Scientific Statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association,*Stroke*, 2005 ; 36:916.
- Anonim. 2010, FAQs about Gabapentin for Pain Relief, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust.
- Andersen G., Vestergaard K., Ingeman-Nielsen M. 1995, *Incidence of central post-stroke pain*, *Pain*; 61: 187-93.
- Argoff CE, Managing Neuropathic Pain: New Approaches For Today's Clinical Practise. 2002 (cited 2013 November), Available from:URL: http://www.medcape.com/view_program/2361.htm
- Asri, Suryaniati. (2006). *Perbedaan pengaruh pemberian anestesi spinal dengan anestesi umum terhadap kadar gula darah*. Karya tulis ilmiah, Universitas Diponegoro
- Attal N., Brasseur., Parkerf., Chauvinm., Bouhassirad. Effects of the anticonvulsant gabapentin on peripheral and central neuropathic pain : a pilot study. *Eur. Neurol.*, 1998,40: 191-200
- Backonja M , Beydoun A, Edwards KL.1998, Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus : a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280;211-4.
- Boivie J. 1999,*Central Pain From Brain Lesions*. In: In: Max M (Ed), *Pain 1999 - An Updated review: Refresher Course Syllabus*. Seattle; IASP Press: 77-85
- Brunner dan Suddarth. 2001,*Keperawatan Medikal Bedah Edisi 8 Volume 2*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC
- Dahlan, M.S. 2010,*Besar Sampel dan Cara Penagmbilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*, Salemba Medika, Jakarta, Indonesia

- Dipiro, J.T, Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Well, B.G., Posey, L.M., 2005.*Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach*, Sixth Edition, 415-425, The McGraw-Hill Companies, Inc, New York.
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, Bushell MC, Farrar JT, Galer BS, Haythorthwaite JA, Hewitt DJ, Loeser JD, Max MB, Salterelli M, Schmader KE, Stein C, Thompson D, Turk D, Wallace MS, Watkins LR, Weinstein SM. 2003, Advances in Neurophatic pain : diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arc Neurol* 2003; 60:1524-34
- Fagan S.C, Hess D.C, 2005, *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach : Stroke*, 6th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York.
- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JVI, Sacco RL. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*. 2006, *Harrison's Manual of Medicine*, 16th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York.37:1583--1633.
- Jensen T. 2002, Anticonvulsants in neurophatic pain: rationale and clinical evidence, *Eur Journal Pain*. 6(Suppl.A): 61-68
- Kasper D.L, Braunwald E, Fauci A.S, Hauser S.L, Longo D.L, Jameson J.L. 2005, *Harrison's Manual of Medicine*, 16th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York.
- Koda-Kimble M.A., Young L.Y., Kradjan W.A., Guglielmo B.J. 2005,*Applied Therapeutics : The Clinical Use of Drugs*, 8th ed, Lippincott Williams and Wilkin, Philadelphia.

- Kumar G, Soni CR. 2009, Central Post Stroke Pain: current evidence, *Journal of The Neurological Science* 284 (2009) 10-17.
- Laksmiasanti L, Harsono, Sugianto, Widyo K, *Kumpulan Makalah Seminar stroke I-VIII*, Mei 2003, RS Bethesda, Yogyakarta
- Lampl C, Yazdi K, Roper C. 2002, Amitriptilin in the Prophylaxis of Central Poststroke Pain : Preliminary Results of 39 Patients in a Placebo-Controlled, Long-Term Study. *AHA journal* doi: 10.1161/01.STR.0000037674.95338.86.<http://stroke.ahajournal.org/content/33/12/3030>, diakses tgl 9 januari 2013.
- Mao J, Chen L, 2000. Gabapentin in Pain Mangement. Massachusetts General Hospital. Harvard Medical School. Boston. *Anesth Analg* 2000;91:680-7
- Meliala, L. 2004, *Terapi Rasional Nyeri*, Medika Gama Press, Yogyakarta
- Morello CM, Leckband G Susan, Stoner P carol, Moorhouse F David, Sahagian A Gregory. 1999, Randomized Double Blind Study Comparing the Efficacy of Gabapentin With Amitriptilin on Diabetic Peripheral Neurophaty Pain. *Arch Intern Med/Vol 159* hal 1931-1939. <http://archinte.jamanetwork.com> diakses tgl 8 januari 2013.
- National Stroke Association. 2006, *Recovery after Stroke: Dealing with Pain*. Retrieved June 10, 2008, from http://www.stroke.org/site/DocServer/NSAFactSheet_Pain.pdf?docID=995. Diakses 9 januari 2013
- Nicholson B. 2006, Differential Diagnosis: Nociceptive and Neuropathic. *American Journal*. Juni 2006. P256-61
- Raylene M respond. 2008, Penilaian Nyeri hal 141-152
- Richeimer S. 2007, *Understanding Neurophatic Pain*. (cited 2013 November). Available from URL: <http://www.spineuniverse.com>
- Rowbothman M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. 1998, Gabapentin for treatment of podtherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1837-42
- Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, Fiess RN, Tastard LV, Loubser PG. 2007, Comparison of the Effectiveness of Amitriptilin and Gabapentin on

Chronic Neurophatic Pain in Persons with Spinal Cord Injury, *Arch Phys Rehabil* Vol 88.

Sinambela D. 2002, *Pengalaman Nyeri pada Pasien Dengan Nyeri Kronis di RSUP Adam Malik Medan*, diakses pada 10 Maret 2013, <http://repository.usu.ac.id/handle/123456789/27033>.

Stanford Hospital and Clinics *Post-stroke Pain*: standfordhospital.org/clinicsmedServices/COE/Neuro/ChronicPain/Pain/strokePain.html

Ter-Ong C, Feng Sung S, Shun Wu C, Ning Lo C. 2003, An Open-label Study of Amitriptilin in Central *Poststroke* Paresthesia. *Acta Neurol Taiwan*; 12: 177-180, diakses tgl 9 januari 2013.

NASKAH PUBLIKASI

**PERBANDINGAN PENGGUNAAN GABAPENTIN DAN AMITRIPTILIN
TERHADAP EFEK TERAPI DAN KUALITAS HIDUP PADA PASIEN
STROKE DENGAN NYERI NEUROPATI DI RUMAH SAKIT JOGJA**



Oleh :

PinastiUtami

11/323524/PFA/01102

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

NASKAH PUBLIKASI

PERBANDINGAN PENGGUNAAN GABAPENTIN DAN AMITRIPTILIN
TERHADAP EFEK TERAPI DAN KUALITAS HIDUP PADA PASIEN STROKE
ISKEMIK DENGAN NYERI NEUROPATI DI RUMAH SAKIT JOGJA

Oleh:

Pinasti Utami

11/323524/PFA/01102

Telah disetujui oleh:

Pembimbing Utama



Prof. Zullies Ikawati, Ph.D., Apt

Tanggal:

Pembimbing Pendamping



dr. Setyaningsih, Sp.S

Tanggal:

PERBANDINGAN PENGGUNAAN GABAPENTIN DAN AMITRIPTILIN TERHADAP EFEK TERAPI DAN KUALITAS HIDUP PADA PASIEN STROKE DENGAN NYERI NEUROPATI DI RUMAH SAKIT JOGJA

Pinasti Utami¹⁾, Zullies Ikawati²⁾, Setyaningsih³⁾

¹⁾Program Pasca Sarjana, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

²⁾Bagian Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

³⁾Poli Syaraf Rumah Sakit Jogja

ABSTRAK

Stroke merupakan masalah bagi negara berkembang. Di Indonesia menunjukkan insidensi 234 per 100.000 penduduk dan sekitar 2 - 8 % pasien stroke yang mengalami lesi serebrovaskular akan mengalami nyeri neuropati, hal ini terjadi akibat kelainan sensorik sesudah stroke sehingga otak tidak sepenuhnya mengirimkan info ke tubuh dengan benar. *Randomized Control Trial* yang dilakukan terhadap gabapentin dan amitriptilin merupakan terapi lini pertama untuk nyeri neuropati. Bukti keefektifan suatu obat untuk terapi nyeri neuropati sangat diperlukan bagi tenaga kesehatan untuk mengetahui obat yang paling efektif, sedikit efek samping, dan efisiensi biaya. Gangguan nyeri jangka panjang setelah stroke telah dilaporkan dapat mengurangi kualitas hidup sehingga sangatlah penting juga untuk menilai intensitas. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbandingan efek terapi dan kualitas hidup pada pasien stroke iskemik dengan nyeri neuropati di Rumah Sakit Jogja.

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah *quasi experimental* dengan *consecutive sampling*. Penelitian dilaksanakan pada tanggal 22 April-31 Juli 2013 dengan melibatkan 23 pasien pada kelompok gabapentin dan 18 pasien pada kelompok amitriptilin dan dievaluasi selama 1 bulan. Efektivitas dinilai dengan *Visual Analog Scale* (VAS) setiap 2 minggu sedangkan kualitas hidup dinilai dengan *Brief Pain Inventory* pada minggu ke-0 dan minggu ke-4.

Hasil 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 *p-value* $> 0,05$ 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 *p-value* $> 0,05$ 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.

Kata kunci : stroke iskemik, gabapentin, amitriptilin, efek terapi, kualitas hidup.

The Comparison Of Gabapentin And Amitriptylin Usage Toward Therapeutic Effect And Quality Of Life For Ischemic Stroke Patients With Neuropathic Pain In Jogja Hospital

Pinasti Utami¹⁾, Prof. Zullies Ikawati²⁾, Setyaningsih³⁾

¹⁾Postgraduates, Faculty of Pharmacy, Universitas Gadjah Mada, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

²⁾ Pharmacology and Clinical Pharmacy Department, Faculty of Pharmacy, Universitas Gadjah Mada

³⁾ Neurology Department Yogyakarta Hospitals

ABSTRACT

Stroke becomes significant problem for developing countries. In Indonesia, the data show 234 incidents per 100,000 citizens and around 2 - 8 % stroke patients who suffer from cerebrovascular lesion will also suffer from central neuropathic pain. This happens because of sensory deviation after stroke, so brain cannot completely send the info to the whole body correctly. Randomized Control Trial done to gabapentin and amitriptylin becomes the first therapy for neuropathic pain. The evidence of medicine effectiveness for neuropathic pain therapy is significantly needed for health personnel to examine the most effective in reducing pain, less side effect, and cost efficiency. Long term disorder after stroke has been reported to be able to reduce life quality that in further can influence feeling, sleeping quality, and daily activity, so it is very important to examine the intensity. The objective of the research is to investigate the Therapeutic effect and quality of life comparison of gabapentin and amitriptylin patients as neuropathic pain relief therapy in outpatient ischemic in Jogja Hospital.

The method used in this research is quasi experimental with consecutive sampling. The research was conducted in 22nd April -31st July 2013 and involved 23 patients in gabapentin group and 18 patients in amitriptylin group, and then they were evaluated in 1 month. The effectiveness was examined by Visual Analog Scale (VAS) every two weeks while life quality was investigated by Brief Pain Inventory in 0 week and the 4th week.

The results of the research that use of gabapentin and amitriptyline for 4 weeks showed a decrease in pain scores measured by VAS, respectively 2.87 ± 1.33 and 2.44 ± 0.78 with a p-value > 0.05 , which means no significant, while for quality of life in the 4th also shows the value of 1.67 ± 0.78 and 1.37 ± 0.80 p-value > 0.05 , which means no significant. It can be concluded that effectiveness and quality of life in gabapentin and amitriptylin users as pain relief was not statistically different.

Key words : ischemic stroke, gabapentin, amitriptylin, effectiveness, quality of life

Pendahuluan

Stroke merupakan masalah bagi negara-negara berkembang. Di dunia penyakit stroke meningkat seiring dengan modernisasi. Data di negara berkembang seperti Indonesia menunjukkan insidensi 234 per 100.000 penduduk (Miscbach, 2001). Menurut data Riskesdas Depkes RI (2007) dalam laporan nasionalnya mendapatkan bahwa kematian utama untuk semua usia adalah stroke (15,4%), TB (7,5%), hipertensi (6,8%).

Sekitar 2 - 8 % pasien stroke yang mengalami lesi serebrovaskular akan mengalami nyeri neuropati pusat hal ini terjadi akibat kerusakan otak/ kelainan sensorik sesudah stroke sehingga otak tidak sepenuhnya mengirimkan info ke tubuh dengan benar. Perawatan medis untuk nyeri pasca-stroke umumnya belum optimal. Obat-obatan yang telah terbukti dengan *Evidence Based Medicine* (EBM) adalah antidepresan trisiklik seperti amitriptilin bermanfaat dalam pengelolaan *nyeri post stroke*

Beberapa jurnal juga telah banyak mengupas obat anti-kejang yang digunakan sebagai terapi nyeri seperti gabapentin dan carbamazepine. Penelitian yang dilakukan Attal N *et al* (1998) menyebutkan bahwa gabapentin mempunyai efek antiallodinia dan antihiperalgnesia meskipun terjadi efek samping namun ringan serta tidak mengganggu aktivitas sehari-hari.

Untuk membandingkan secara langsung efek terapi kedua obat harus mencakup pertimbangan pertimbangan tidak hanya efektifitas namun efek samping, dan biaya. Penelitian yang sudah dilakukan belum mampu mencerminkan apakah efek gabapentin akan lebih efektif daripada amitriptilin. Namun dari segi biaya ada perbedaan yang signifikan untuk gabapentin di Indonesia harga obat gabapentin (epiven) yang digunakan untuk terapi nyeri berkisar pada Rp 3500-Rp 10.500 dengan kisaran dosis 100mg - 300mg dan amitriptilin generik berkisar pada Rp 400 dengan dosis 25 mg.

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 stroke terletak pada urutan pertama terbanyak dalam 1 bulan. Rumah Sakit Jogja juga merupakan rumah sakit pendidikan yang sangat mendukung adanya penelitian sehingga memudahkan peneliti dalam pengambilan data.

Metodologi Penelitian

Jenis penelitian adalah eksperimental dengan rancangan penelitian *Quasy Eksperimental Design* yang dilakukan terhadap pasien stroke iskemik yang mengalami nyeri *post stroke* yang datang berobat ke poliklinik di Rumah Sakit Jogja selama tanggal 22 April-31 Juli 2013.

Bahan

Penelitian ini menggunakan data primer berupa form pengumpulan data berisi skala VAS dan kuisioner. Kuisioner yang digunakan *Brief Pain Inventory* dalam bentuk bahasa Inggris yang diterjemahkan ke dalam bahasa Indonesia. Kuisioner telah dilakukan uji validasi dan reliabilitas

Jalannya Penelitian

Penelitian dilakukan dengan tahapan sebagai berikut :

7. Tahap persiapan

Tahapan ini meliputi pengurusan *ethical clearance* penelitian dan izin rumah sakit sebagai tempat penelitian serta persiapan lembar pencatatan data pasien dan kuisioner.

8. Tahap pelaksanaan

Pelaksanaan penelitian dilakukan dalam bentuk kegiatan :

- e. Penderita yang secara klinis didiagnosa oleh dokter terkena nyeri *post stroke* iskemik di Rumah Sakit Jogja diberikan *informed consent*. Untuk intensitas nyeri dinilai pada saat pemeriksaan awal kemudian setiap 2 minggu sekali setelah diberikan pengobatan amitriptilin tunggal atau gabapentin tunggal dilakukan kembali dan dievaluasi hingga minimal bulan ke 1 penelitian dengan menggunakan *Visual Analog Scale* (VAS) sedangkan pengukuran kualitas hidup

dengan kuisioner *Brief Pain Inventory* dilakukan 2 kali sebelum menerima perlakuan dan diakhir setelah menerima perlakuan (1 bulan).

- f. *Visual Analog Scale* (VAS) terdiri dari skala 0-10. Pemeriksaan VAS akan dibantu oleh peneliti yang sebelumnya pasien diperkenalkan mengenai VAS, untuk tidak nyeri ujung sebelah kiri dan untuk paling nyeri di ujung kanan. Lalu pasien menentukan sendiri kualitas nyeri yang dirasakan pada setiap kali di evaluasi. Sedangkan pengisian kuisioner didampingi langsung oleh peneliti dengan begitu responden dapat bertanya apabila kurang jelas. Kemudian melakukan peneliti melakukan pengecekan setelah pengisian kuisioner selesai diisi dan dikembalikan responden.

9. Tahap pengolahan dan analisis data

Data dari pasien dan data dari kuisioner setelah terkumpul akan dilakukan pengolahan dan analisis data sesuai metode analisis yang digunakan.

Pengolahan dan Analisis Data

Data penelitian diolah dengan cara sebagai berikut :

5. Analisis deskriptif dari karakteristik subyek penelitian (umur dan jenis kelamin).
6. Analisis uji signifikansi data VAS dan kuisioner *Brief Pain Inventory* dengan metode statistic *student t-test* tingkat kepercayaan 95.

Hasil Dan Pembahasan

Penelitian telah dilaksanakan dari bulan April sampai dengan Juli 2013 dengan menggunakan *consecutive sampling*. Pasien penelitian ini adalah pasien nyeri *post stroke* iskemik yang berjumlah 57 pasien. Pasien selanjutnya dialokasikan menjadi 2 kelompok yaitu kelompok gabapentin (n=31) dan kelompok amitriptilin (n=26). Selama penelitian terdapat 16 pasien yang tidak meneruskan/mengundurkan diri dari penelitian terdiri dari kelompok gabapentin 8 orang dan kelompok amitriptilin 8 orang.

Karakteristik subyek penelitian dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, usia, tingkat pendidikan, dan pekerjaan. Dari hasil analisa statistik menggunakan

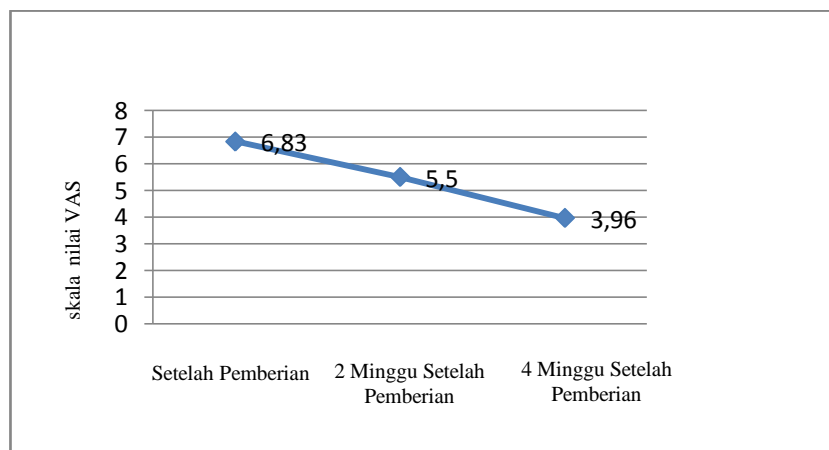
uji *chi square* menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada tiap karakteristik subyek penelitian, sehingga subyek penelitian ini homogen.

Karakteristik nyeri dilakukan untuk melihat jenis dari rasa nyeri tersebut untuk mengetahui jenis nyeri pada pasien *post stroke* iskemik dan hasilnya lebih dirasakan kaku, berat, ngilu dan cekot-cekot yang dapat mengganggu aktivitas sehari-hari.

Hasil analisis dalam penelitian ini menggunakan nilai VAS dengan rentang 0-10 dimana nilai VAS 0-3 untuk nyeri ringan, nilai VAS 4-6 untuk nyeri sedang dan 7-10 untuk nyeri paling hebat (Raylene, 2008). Nyeri neuropati kurang responsif pada obat analgesik golongan NSAID dan opioid (Mao dan Chen, 2000) sehingga dicoba diberikan obat antikonvulsan dan antidepresan trisiklik sebagai terapi nyeri neuropati.

10. Efek terapi gabapentin untuk mengurangi intensitas nyeri *post stroke*

Gabapentin merupakan obat yang biasa digunakan sebagai terapi epilepsi dengan mekanisme kerja meningkatkan konsentrasi GABA pada cairan cerebrospinal pasien dan sejak 1998 gabapentin mulai digunakan untuk terapi nyeri neuropati dengan mekanisme gabapentin mampu masuk ke dalam sel untuk berinteraksi dengan reseptor $\alpha 2\delta$ yang merupakan subunit dari Ca^{2+} -channel (Nicholson, 2006).



Gambar 1. Kurva Penurunan Nilai Vas Setelah Pemberian Gabapentin 2 Minggu dan 4 Minggu

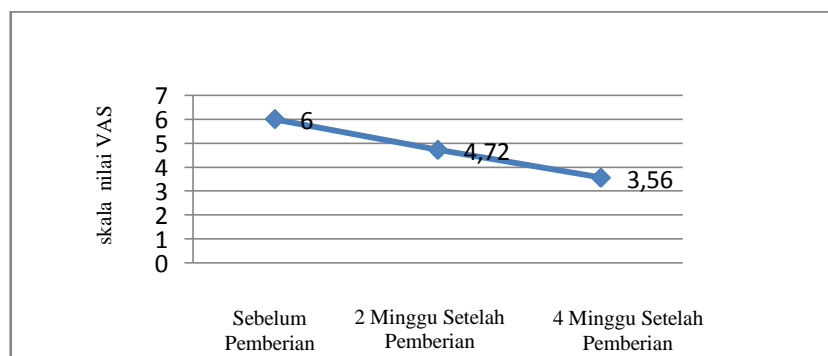
Tabel 1. Hasil Analisis perbandingan skor nyeri menggunakan VAS dari sebelum pemberian, 2 Minggu, dan 4 minggu setelah pemberian gabapentin di Poli Saraf Rumah Sakit Jogja

Pengukuran VAS	N	Mean±SD
Sebelum Pemberian	23	6,83±1,61
2 Minggu setelah Pemberian	23	5,52±1,65
4 Minggu setelah Pemberian	23	3,96±1,52

Pada penelitian ini dapat menunjukkan bahwa penggunaan gabapentin 100 mg sehari 2 kali selama 1 bulan berefek dalam menurunkan tingkat nyeri, hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan gabapentin dapat dirasakan efeknya setelah 1-2 minggu pemakaian dan membantu mengurangi nyeri bila digunakan setidaknya 2-3 bulan. (Anonim, 2010)

11. Efek terapi Amitriptilin untuk menurunkan nilai intensitas nyeri *post stroke*

Amitriptilin merupakan obat dari golongan antidepresan trisiklik (TCA) dengan mekanisme aksi menghambat *re-uptake* 5-HT dan norepineprin (NE) selain itu juga menurunkan reseptor 5-HT sehingga dapat meningkatkan konsentrasi 5-HT dicelah sinaptik. Hambatan *re-uptake* NE jg meningkatkan kosnsentrasi NE dicelah sinaptik. Peningkatan NE menyebabkan penurunan jumlah reseptor adrenalin beta yang mengurangi aktivitas adrenergik yang otomatis mengurangi adenosum monofosfat dan mengurang pembukaan sinaps-Na. Penurunan Sinaps-Na yang membuka berarti depolarisasi menurun dan nyeri berkurang (Richeimir S, 2003).



Gambar 2. Kurva Penurunan Nilai Vas Setelah Pemberian

Amitriptilin 2 Minggu dan 4 Minggu

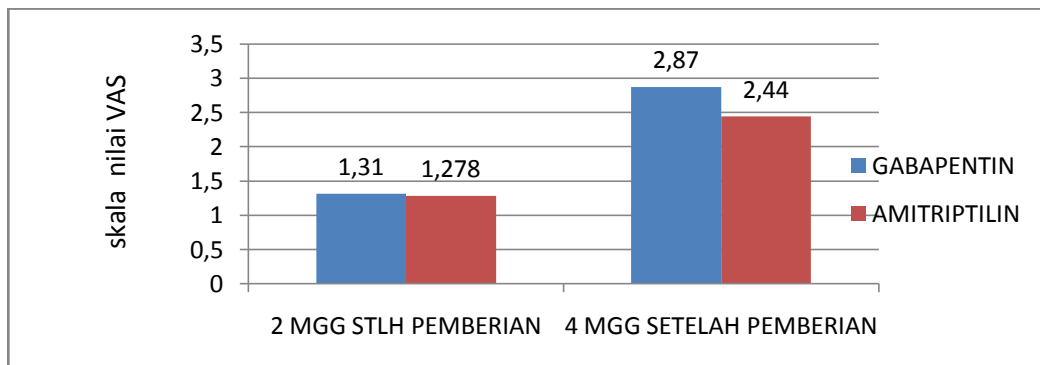
Tabel 2. Hasil Analisis perbandingan skor nyeri menggunakan VAS dari sebelum pemberian, 2 Minggu, dan 4 minggu setelah pemberian amitriptilin di Poli Saraf Rumah Sakit Jogja

Pengukuran VAS	N	Mean±SD
Sebelum Pemberian	18	6,00±1,65*
2 Minggu setelah Pemberian	18	4,72±1,78*
4 Minggu setelah Pemberian	18	3,56±1,72*

Pada penelitian ini dapat menunjukkan bahwa penggunaan amitriptilin 12,5 mg sehari 2 kali selama 1 bulan berefek dalam menurunkan tingkat nyeri.

12. Perbandingan efek terapi gabapentin dan amitriptilin pada minggu ke-2 dan minggu ke-4

Dilihat penurunan nilai masing-masing data sebelum diberi obat dikurangi nilai sesudah pemberian obat kemudian dibandingkan nilai rata-rata penurunannya antara kelompok gabapentin dan kelompok amitriptilin.



Gambar 3. Kurva Perbandingan Penurunan Nilai Vas Setelah Pemberian Gabapentin dan Amitriptilin 2 Minggu dan 4 Minggu

Tabel 3. Hasil perbandingan Penurunan skor nyeri menggunakan VAS dari sebelum pemberian, 2 Minggu, dan 4 minggu setelah pemberian gabapentin dan amitriptilin di Poli Saraf Rumah Sakit Jogja

Waktu	Gabapentin Mean±SD	Amitriptilin Mean±SD	p-value
0-2 minggu	1,31±0,97	1,278±0,75*	0,779
0-4 minggu	2,87±1,33	2,444±0,78	0,239

Perbandingan penurunan nilai VAS pada 2 minggu setelah pemberian obat tidak berbeda secara statistik ($p>0,05$) begitu juga pada penurunan nilai VAS pada 4 minggu setelah pemberian obat menunjukkan tidak berbeda secara statistik ($p>0,05$) yang artinya gabapentin dan amitriptilin memiliki efek terapi yang sama.

Penelitian ini juga mengukur kualitas hidup pasien dengan menggunakan kuisioner Brief Pain Inventory, dimana kuisioner ini mampu menggambarkan: aktivitas umum, suasana hati, kemampuan berjalan, pekerjaan, hubungan dengan orang lain dan cara menikmati hidup.

Tabel 4. Nilai Rata-rata Perubahan Kualitas Hidup Penderita *Post Nyeri Stroke*

Keterangan	Kelompok Gabapentin (mean±SD)	Kelompok Amitriptilin (mean±SD)	p-value
Aktivitas sehari-hari	1,83±1,230	1,56±0,984	0,530
Suasana Hati	1,57±1,161	1,78±1,353	0,710
Kemampuan berjalan	2,04±1,430	1,11±1,231	0,032
Pekerjaan biasa	1,65±1,071	1,33±0,97	0,336
Hubungan dengan Orang lain	1,52±1,082	1,17±1,249	0,147
Kualitas tidur	1,48±1,377	1,28±1,227	0,663
Menikmati hidup*	1,61±0,89	1,33±1,085	0,153
Kualitas Hidup secara keseluruhan*	10,870±4,8982	8,222±4,809	0,225
Nilai Rata-rata perubahan kualitas hidup	1,67±0,78	1,37±0,80	0,22

Dari hasil selisih penurunan nilai kualitas hidup kemudian dibandingkan dan didapatkan nilai signifikansi sebesar $p\text{-value} > 0,05$ yang berarti pada penelitian ini perubahan nilai kualitas hidup kelompok gabapentin dan kelompok amitriptilin berarti tidak berbeda secara statistik (tidak signifikan).

Tata laksana terapi tidak akan lengkap tanpa monitoring efek samping obat, sehingga dari 57 pasien yang mengikuti penelitian ini juga dilakukan monitoring efek samping kedua obat tersebut.

Tabel 5. Monitoring Efek Samping Obat Penggunaan Amitriptilin dan Gabapentin Pada Pasien *Post Stroke* iskemik

Keterangan	Gabapentin N=31	%	Amitriptilin N=26	%
Mengantuk	5	16,1	5	19,2
Pusing	1	3,2	0	0
Mulut Kering	1	3,2	2	7,7
Lemas	1	3,2	3	11,5
Lelah dan pusing	1	3,2	0	0
Lelah dan Konstipasi	1	3,2	0	0
Mulut Kering dan Konstipasi	1	3,2	0	
Kantuk dan mulut kering	0	0	1	3,8
Total yang terkena ESO	11	35,3	11	42,2

Menurut literature pemakaian gabapentin memang memiliki efek samping berupa rasa mengantuk, pusing, dan yang jarang adalah gastrointestinal dan edema perifer ringan. Apabila efek samping terjadi yang dilakukan adalah penyesuaian dan monitoring dosis tidak sampai pada penghentian dosis sedangkan pemakaian amitriptilin harus digunakan secara hati-hati pada lansia karena resiko terjatuh dan gangguan kognitif, selain itu amitriptilin juga dikontraindikasikan pada penyakit kardiovaskular. Dari pemaparan di atas gabapentin memiliki tolerabilitas yang baik, aman, dan sedikit berinteraksi dengan obat lain dibanding obat nyeri lainnya. (Dworkin, 2003).

Kesimpulan

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa:

5. Pemakaian gabapentin dan amitriptilin selama 2 minggu menunjukkan penurunan intensitas nyeri yang diukur dengan VAS, masing-masing sebesar $1,31 \pm 0,97$ dan $1,28 \pm 0,75$ dengan nilai $p\text{-value} > 0,05$ yang berarti tidak berbeda secara signifikan sedangkan pengukuran pada minggu ke-4 menunjukkan penurunan intensitas nyeri yang diukur dengan VAS, masing-masing $2,87 \pm 1,33$ dan $2,44 \pm 0,78$ dengan nilai $p\text{-value} > 0,05$ yang berarti tidak berbeda secara signifikan

6. Penggunaan gabapentin dan amitriptilin selama 4 minggu juga menunjukkan penurunan skor kualitas hidup yang diukur dengan BPI $1,67 \pm 0,78$ dan $1,37 \pm 0,80$ dengan nilai $p\text{-value} > 0,05$ yang berarti tidak berbeda secara signifikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adams H.P, Adams R.J, Zoppo G.J, Goldstein L.B, Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke, 2005 Guidelines update A Scientific Statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association, *Stroke*, 2005 ; 36:916.
- Anonim. 2010, FAQs about Gabapentin for Pain Relief, Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust.
- Andersen G., Vestergaard K., Ingeman-Nielsen M. 1995, *Incidence of central post-stroke pain*, *Pain*; 61: 187-93.
- Argoff CE, Managing Neurophatic Pain: New Approaches For Today's Clinical Practise. 2002 (cited 2013 November), Available from:URL: http://www.medcape.com/view_program/2361.htm
- Asri, Suryaniati. (2006). *Perbedaan pengaruh pemberian anestesi spinal dengan anestesi umum terhadap kadar gula darah*. Karya tulis ilmiah, Universitas Diponegoro
- Attal N., Brasseur B., Parker F., Chauvin M., Bouhassira D. Effects of the anticonvulsant gabapentin on peripheral and central neuropathic pain : a pilot study. *Eur. Neurol.*, 1998,40: 191-200
- Backonja M ,Beydoun A, Edwards KL.1998, Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus : a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280;211-4.
- Boivie J. 1999, *Central Pain From Brain Lesions*. In: In: Max M (Ed), *Pain 1999 - An Updated review: Refresher Course Syllabus*. Seattle; IASP Press: 77-85
- Brunner dan Suddarth. 2001, *Keperawatan Medikal Bedah Edisi 8 Volume 2*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC

- Dahlan, M.S. 2010, *Besar Sampel dan Cara Penagmbilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*, Salemba Medika, Jakarta, Indonesia
- Dipiro, J.T, Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Well, B.G., Posey, L.M., 2005. *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach*, Sixth Edition, 415-425, The McGraw-Hill Companies, Inc, New York.
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, Bushell MC, Farrar JT, Galer BS, Haythorthwaite JA, Hewitt DJ, Loeser JD, Max MB, Salterelli M, Schmader KE, Stein C, Thompson D, Turk D, Wallace MS, Watkins LR, Weinstein SM. 2003, Advances in Neurophatic pain : diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arc Neurol* 2003; 60:1524-34
- Fagan S.C, Hess D.C, 2005, *Pharmacotherapy : A Pathophysiologic Approach : Stroke*, 6th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York.
- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JVI, Sacco RL. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke*. 2006, *Harrison's Manual of Medicine*, 16th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York.37:1583--1633.
- Jensen T. 2002, Anticonvulsants in neurophatic pain: rationale and clinical evidence, *Eur Journal Pain*. 6(Suppl.A): 61-68
- Kasper D.L, Braunwald E, Fauci A.S, Hauser S.L, Longo D.L, Jameson J.L. 2005, *Harrison's Manual of Medicine*, 16th ed, McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York.

- Koda-Kimble M.A., Young L.Y., Kradjan W.A., Guglielmo B.J. 2005, *Applied Therapeutics : The Clinical Use of Drugs*, 8th ed, Lippincott Williams and Wilkin, Philadelphia.
- Kumar G, Soni CR. 2009, Central Post Stroke Pain: current evidence, *Journal of The Neurological Science* 284 (2009) 10-17.
- Laksmiasanti L, Harsono, Sugianto, Widyo K, *Kumpulan Makalah Seminar stroke I-VIII*, Mei 2003, RS Bethesda, Yogyakarta
- Lampl C, Yazdi K, Roper C. 2002, Amitriptilin in the Prophylaxis of Central Poststroke Pain : Preliminary Results of 39 Patients in a Placebo-Controlled, Long-Term Study. *AHA journal* doi: 10.1161/01 STR.0000037674.95338.86. <http://stroke.ahajournal.org/content/33/12/3030>, diakses tgl 9 januari 2013.
- Mao J, Chen L, 2000. Gabapentin in Pain Mangement. Massachusetts General Hospital. Harvard Medical School. Boston. *Anesth Analg* 2000;91:680-7
- Meliala, L. 2004, *Terapi Rasional Nyeri*, Medika Gama Press, Yogyakarta
- Morello CM, Leckband G Susan, Stoner P carol, Moorhouse F David, Sahagian A Gregory. 1999, Randomized Double Blind Study Comparing the Efficacy of Gabapentin With Amitriptilin on Diabetic Peripheral Neuropathy Pain. *Arch Intern Med/Vol 159* hal 1931-1939. <http://archinte.jamanetwork.com> diakses tgl 8 januari 2013.
- National Stroke Association. 2006, *Recovery after Stroke: Dealing with Pain*. Retrieved June 10, 2008, from http://www.stroke.org/site/DocServer/NSAFactSheet_Pain.pdf?docID=995. Diakses 9 januari 2013
- Nicholson B. 2006, Differential Diagnosis: Nociceptive and Neuropathic. *American Journal*. Juni 2006. P256-61
- Raylene M respond. 2008, Penilaian Nyeri hal 141-152
- Richeimer S. 2007, *Understanding Neuropathic Pain*. (cited 2013 November). Available from URL: <http://www.spineuniverse.com>

- Rowbothman M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. 1998, Gabapentin for treatment of podtherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1837-42
- Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, Fiess RN, Tastard LV, Loubser PG. 2007, Comparison of the Effectiveness of Amitriptilin and Gabapentin on Chronic Neurophatic Pain in Persons with Spinal Cord Injury, *Arch Phys Rehabil* Vol 88.
- Sinambela D. 2002, *Pengalaman Nyeri pada Pasien Dengan Nyeri Kronis di RSUP Adam Malik Medan*, diakses pada 10 Maret 2013, <http://repository.usu.ac.id/handle/123456789/27033>.
- Stanford Hospital and Clinics *Post-stroke Pain*: standfordhospital.org/clinicsmedServices/COE/Neuro/ChronicPain/Pain/strokePain.html
- Ter-Ong C, Feng Sung S, Shun Wu C, Ning Lo C. 2003, An Open-label Study of Amitriptilin in Central *Poststroke* Paresthesia. *Acta Neurol Taiwan*; 12: 177-180, diakses tgl 9 januari 2013.