

KARAKTERISTIK DAN RASIONALITAS PENGOBATAN NEUROPATI DIABETIK PADA LANSIA DENGAN DMT2 DI RS SWASTA X DI DENPASAR PADA BULAN MARET-MEI 2021
Ida Bagus Indra Shadnyana Putrawan¹, Agung Wiwiek Indrayani^{2*}, Agung Nova Mahendra², Ni Wayan Sucindra Dewi²

¹Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

korespondensi: agungwiwiek@unud.ac.id

ABSTRAK

Neuropati diabetik (ND) merupakan komplikasi terbanyak yang disebabkan oleh Diabetes Melitus (DM) tipe 2, penyakit ini merupakan epidemi pada kelompok lansia. Lansia dapat diartikan sebagai seorang yang sudah merambah umur 60 tahun serta dikatakan sudah memasuki sesi akhir dari fase kehidupan. Proses menua yang dirasakan oleh lansia diisyaratkan dengan terdapatnya tahapan pengurangan bermacam fungsi organ tubuh yang disebut degeneratif. Kondisi khusus yang dialami oleh lansia diiringi dengan beberapa penyakit atau komplikasi sehingga mendapatkan obat yang relatif banyak jenisnya atau biasa disebut polifarmasi, hal ini menyebabkan seorang klinisi harus mempertimbangkan pemberian pengobatan kepada lansia agar meminimalisir efek samping atau efek toksik suatu obat tersebut. Studi ini bertujuan guna mengenali karakteristik serta kerasionalan pengobatan neuropati diabetik pada lansia. Studi ini merupakan penelitian deskriptif kuantitatif dengan desain cross sectional. Pada studi ini memakai metode purposive sampling dengan banyak sampel sebesar 110 sampel yang didapat di poliklinik neurologi rumah sakit swasta x di Denpasar. Semua sampel diolah memakai aplikasi spss 22. 0 serta microsoft excel dan didapatkan 7 jenis obat serta penggunaan obat terbanyak yakni gabapentin sebanyak 55 (50%) dengan vit b kompleks sebagai *adjuvant therapy* sebanyak 102 (92,7%) dan sebanyak 106 (96,3%) sampel menerima lebih dari 1 obat. Pada penelitian ini pengobatan yang diberikan merupakan pilihan obat yang rasional untuk mengobati ND pada lansia.

Kata Kunci : Neuropati diabetic., rasional., lansia

ABSTRACT

Diabetic neuropathy (ND) is the very common complication caused by type 2 diabetes mellitus (DM), DM is an epidemic in the elderly group. Elderly can be defined as someone that has come to the age of > 60 years and is said to have entered the final stage of the life phase. The aging process experienced by the elderly is cued by the phase of reduction in many functions of the body's organs called degenerative. This special conditions experienced by the elderly are accompanied by several diseases or complications so that they get relatively many types of drugs called polypharmacy, this causes a clinician to consider giving treatment to the elderly in order to minimize the side effects or toxic effects of a drug. This research aims to specify the characteristics and rationality of treatment for diabetic neuropathy in the elderly. This research is a quantitative descriptive study with a *cross sectional* design. In this study using *purposive sampling* technique with a sample size of 110 samples taken at the neurology polyclinic of the private hospital x in Denpasar. All samples were processed using SPSS 22.0 and Microsoft Excel and obtained 7 types of drugs and the most drug use are 55 (50%) of gabapentin with vitamin B complex as *adjuvant therapy* as many as 102 (92.7%) and 106 (96.3%)) sample received more than 1 drug. In this study, the treatment given is a rational drug choice to treat ND in the elderly.

Keywords : Neuropathy Diabetic, rational, elderly

PENDAHULUAN

Lanjut usia (lansia) merupakan seseorang yang telah memasuki usia >60 tahun. Batasan lansia dipecah menjadi 4 melingkupi, lansia pertengahan (middle age) antara umur 45-59 tahun, lansia (elderly) antara umur 60-74 tahun, lansia tua (old) antara umur 75- 90 tahun, lansia amat tua (very old) 90 tahun. Lansia beresiko besar untuk mengidap bermacam penyakit degeneratif (umur 65tahun). Lansia berumur 60- 74

tahun masih sanggup mentoleransi kegiatan seharian sendiri tetapi semakin berumur maka lansia akan memerlukan pertolongan orang lain guna memenuhi kebutuhan hariannya.¹⁷ Lansia merupakan kelompok umur pada manusia yang sudah merambah ke tahap terakhir dari fase kehidupan. Banyaknya jumlah penduduk lansia dimasa depan membawa dampak baik maupun buruk. Disisi lain, banyaknya jumlah lansia menjadi beban jika lansia memiliki

masalah penurunan kesehatan yang berakibat pada membengkaknya kebutuhan biaya pelayanan kesehatan.³³

Struktur masyarakat lansia bertambah cepat baik di negara maju ataupun negara berkembang, perihal ini diakibatkan oleh pengurangan nilai produktivitas (kelahiran) serta mortalitas (kematian), dan kenaikan usia harapan hidup, yang merubah keseluruhan susunan masyarakat. Masyarakat lanjut usia baik secara garis besar, di Asia serta Indonesia mulai tahun 2015 sudah memasuki era populasi menua sebab jumlah masyarakat berumur 60 tahun ke atas melampaui 7%.¹¹

Degeneratif merupakan penurunan fungsi organ tubuh yang menandakan bahwa proses menua telah dialami oleh. Proses ini menyebabkan lansia semakin rentan menderita penyakit degeneratif, metabolik seperti penyakit diabetes militus (DM), hipertensi maupun oleh serangan penyakit lainnya. Kondisi khusus pada lansia ini menuntut seorang klinisi dalam praktik sehari harinya, memperlakukan berbagai pertimbangan khusus dalam mencermati segala aspek diagnosis dan terapi. Pertimbangan pemberian pengobatan pada lansia sangat penting dikarenakan lansia rentan terhadap efek samping atau efek toksik suatu obat.¹⁸ Proses degeneratif ini juga berdampak kepada kesehatan lansia sehingga sering dijumpai lansia yang menderita lebih dari satu penyakit atau komplikasi yang menyebabkan pasien lansia mendapatkan pengobatan yang relatif banyak jenisnya yang disebut polifarmasi.³⁹

DM menjadi salah satu penyakit metabolik yang masih merupakan epidemi pada kelompok lansia, penyakit ini dapat bersifat mikrovaskuler atau makrovaskuler, akut atau kronis. Neuropati diabetik (ND) adalah salah satu komplikasi mikrovaskuler terbanyak penyakit DM dan dapat memperburuk kualitas hidup.^{30'46'64} Pengobatan lini pertama untuk ND pada saat ini adalah gabapentin dan pregabalin seperti yang tertera pada Panduan Praktis Klinis (PPK) Neurologi yang sebelumnya masih menggunakan obat jenis NSAID sebagai terapi untuk ND. Penggunaan gabapentin dan pregabalin diyakini lebih baik dikarenakan keunggulan dari segi penggunaan jangka panjang dimana gabapentin dan pregabalin tidak menimbulkan efek ketergantungan seperti yang ditimbulkan oleh obat jenis NSAID.

Berbagai masalah polifarmasi yang dapat mengenai lansia. Lansia merupakan kelompok khusus dimana pengobatannya tidak bisa disamakan dengan pengobatan dewasa maupun anak-anak dan diperlukan suatu upaya untuk individualisasi pengobatan ND pada lansia. Berdasarkan data tersebut peneliti ingin meneliti karakteristik dan rasionalitas pengobatan neuropatik diabetika pada lansia di poliklinik neurologi rumah sakit swasta x pada bulan Maret-Mei 2021 dengan harapan nantinya hasil penelitian ini dapat menjadi kajian pengobatan ND pada lansia.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menerapkan jenis penelitian deskriptif kualitatif dengan rancangan penelitian *cross sectional*. Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien lansia penderita DM dengan ND yang

terdaftar di poli neurologi pada rumah sakit swasta x bulan Maret-Mei 2021. Sedangkan, untuk sampel penelitian yang digunakan yaitu pasien lansia penderita DM dengan ND yang terdaftar di poli neurologi pada rumah sakit swasta x bulan Maret-Mei 2021 serta memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi berisikan data pasien lansia penderita DM dengan ND yang terdaftar di poli neurologi pada rumah sakit swasta x bulan Maret-Mei 2021 dan kriteria eksklusi berisikan data pasien lansia penderita DM tanpa ND yang terdaftar di poli neurologi pada rumah sakit swasta x bulan Maret-Mei 2021. Jumlah sampel penelitian diperkirakan menggunakan rumus deskriptif kategorikal sehingga ditemukan estimasi minimal besar sampel sebanyak 73 sampel. Untuk menghindari kejadian drop out, dilakukan penambahan sebanyak 7 sampel sehingga menjadi 80 sampel.

$$n = \frac{Z\alpha^2 \times P \times Q}{d^2}$$

$$n = \frac{(1,96)^2 \times (0,05) \times (0,95)}{(0,05)^2}$$

$$n = 72,99 = 73$$

Keterangan:

- N : Jumlah sampel minimal diperlukan
 Z α : defiat baku alfa
 P : proporsi kategori variabel yang diteliti, 0,05
 Q : 1-p
 D : tingkat ketetapan absolut yang dikehendaki (presisi), d = 10-20%

Studi ini memakai metode purposive sampling dengan jumlah sampel sebanyak 110 sampel yang diambil dari informasi rekam medis rumah sakit swasta x Denpasar bersumber pada dari kriteria inklusi. Informasi pasien yang diambil dari rekam medis ialah, nama pasien, usia, jenis kelamin, obat yang diterima, efek samping serta penyakit penyerta.. Bahan penelitian menggunakan rekam medis pasien lansia penderita DM dengan ND di poli neurologi rumah sakit swasta x Denpasar. Yang diambil adalah, nomor rekam medis, nama, jenis kelamin, obat yang diterima, efek samping, dan penyakit penyerta. Alat yang digunakan untuk pengambilan data berupa form yang ada pada aplikasi *microsoft excel*.

No	Variabel Penelitian	Definisi Operasional	Alat ukur
1	Umur	Umur yang tertera pada catatan medis pasien	Data sekunder dari rekam medis
2	Jenis Kelamin	Identitas seksual penderita	Data sekunder dari rekam medis
3	Obat yang Diterima	Segala Obat yang diterima termasuk obat untuk	Data sekunder dari rekam medis

		penyakit penyerta	
4	Efek Samping	Segala hal/manfaat yang tidak dikehendaki guna tujuan pengobatan yang ditujukan pada takaran yang disarankan	Data sekunder dari rekam medis
5	Penyakit Penyerta	Penyakit lain yang diderita pasien selain DM dan ND	Data sekunder dari rekam medis

Tabel 4.1 Definisi Operasional Variabel

No	Variabel Penelitian	Hasil ukur	Skala ukur
1	Umur	Lansia pertengahan (45-59 tahun) Lansia (60-74 tahun) Lansia tua (75-90 tahun) Lansia sangat tua (>90 tahun)	Ordinal
2	Jenis Kelamin	Laki-laki, Perempuan	Nominal
3	Obat yang Diterima	Nama obat	Nominal
4	Efek Samping	Ada efek samping, Tidak ada efek samping	Nominal
5	Penyakit Penyerta	Jenis penyakit	Nominal

Tabel 4.2 Definisi Operasional Variabel

Data yang telah diambil lalu diolah dengan menggunakan metode komputerisasi dengan program *Statistical Package for the Social Sciens (SPSS) 24.0*, Microsoft Excel, dan Microsoft World disajikan dalam bentuk table secara deskriptif dan dikelompokkan sesuai tujuan penelitian. Setelah itu dilakukan uji normalitas dengan tujuan guna memperkirakan sebaran data pada variabel apakah sebaran data itu tersebar secara normal atau tidak dengan menggunakan metode *Kolmogorov-smirnov*.

Penelitian dilaksanakan di rumah sakit swasta x Denpasar dan untuk pengambilan sampel penelitian dilakukan di poli neurologi rumah sakit swasta x Denpasar. Penelitian telah mendapat kelaikan etik dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dengan rincian No:469/UN14.2.2.VII.14/LT/2021.

HASIL

Penelitian yang digunakan adalah data sekunder berupa rekam medis pasien di rumah sakit swasta x Denpasar. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, didapatkan jumlah pasien lansia yang menjadi sampel penelitian sejumlah 110 sampel. Sampel penelitian merupakan pasien lansia yang terdiagnosis diabetes yang disertai neruopati diabetik.

Karakteristik Sampel

Tabel 5. 1 menunjukkan sebaran karakteristik sampel berdasarkan umur, jenis kelamin, serta konsumsi pengobatan. Pada studi ini, golongan usia lansia pada sampel dipecah menjadi 4, ialah rentang 45-59 tahun, 60-74 tahun, 75-90 tahun serta 90 tahun kemudian dilanjutkan data sampel variable jenis kelamin dipecah menjadi 2, yakni laki- laki serta perempuan dengan data sampel mengkonsumsi pengobatan yang didapatkan sebanyak 8 tipe obat. Data sampel didominasi oleh penderita dengan rentang umur 45-59 tahun sebanyak 59 orang (53,6%) dengan variable jenis kelamin laki- laki sebanyak 58 orang (52,7%) serta pengobatan paling banyak diberikan ialah vit B complex dengan jumlah 102 orang (92,7%) dan data sampel paling sedikit ialah penderita dengan rentang umur 90 sebanyak 0 orang (0%) dengan variable jenis kelamin perempuan 52 orang (47,3%) serta penyembuhan paling sedikit yang diberikan ialah obat steroid sebanyak 3 orang (2,7%). Tidak ditemukan adanya efek samping pada pengobatan yang diberikan kepada setiap pasien.

Hasil uji normalitas didapatkan nilai dibawah 0,05 yakni 0,046 pada variabel usia dan 0,001 pada variabel jenis kelamin dan konsumsi obat yang menandakan nilai variabel tidak berdistribusi normal pada penelitian ini.

Variabel	Jumlah, n=110	Persentase(%)
Usia (tahun)		
45-59	59	53,6%
60-74	43	39,1%
75-90	8	7,3%
>90	0	0%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	58	52,7%
Perempuan	52	47,3%
Konsumsi Pengobatan		
Vitamin B	102	92,7%
Gabapentin	55	50%
Pregabalin	43	39,1%
NSAID	28	25,1%
Analgetik Topikal	19	17,3%
Steroid	3	2,7%
Diazepam	8	7,3%
Efek Samping Obat		
Vitamin B	0	0%

Gabapentin	0	0%
Pregabalin	0	0%
NSAID	0	0%
Analgetik Topikal	0	0%
Steroid	0	0%
Diazepam	0	0%

Tabel 5.1 Distribusi karakteristik sampel

Pengobatan Pasien

Data rekam medis pasien lansia di rumah sakit swasta x Denpasar yang menjadi sampel penelitian ini memaparkan bahwa 38% dari pasien lansia yang berobat di Poli Neurologi rumah sakit swasta x hanya datang atau menerima treatment sebanyak 1 kali, 35% pasien datang atau menerima treatment sebanyak 2 kali, 17% pasien datang atau menerima treatment sebanyak 3 kali, 7% pasien datang atau menerima treatment sebanyak 4 kali, dan 3% pasien datang atau menerima treatment sebanyak 6 kali. Dari data tersebut didapatkan mayoritas pasien lansia yang menjadi sampel pada studi ini sebesar 38% hanya datang 1 kali dalam 3 bulan pengambilan data.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian, diketahui bahwa jumlah sampel sebanyak 110 pasien adalah gabungan dari pasien pria dan wanita dalam rentang usia 45-90 tahun yang berobat di Poli Neurologi rumah sakit swasta x Denpasar. Pasien diketahui menderita DM dengan ND.

Karakteristik Sampel

Penuaan pada manusia dimulai pada umur 30 tahun, penurunan fungsi organ akan mulai terjadi setiap tahunnya sebanyak 1% sehingga pada saat manusia memasuki usia lansia yang dimulai dari umur 45 tahun akan lebih rentan terhadap penyakit dan gangguan metabolisme tubuh khususnya penurunan pada fungsi ginjal sehingga rentan terhadap polifarmasi. Berdasarkan hal ini, peneliti melakukan eksklusi pada pasien <45 tahun untuk menghindari bias penelitian akibat faktor usia. Mayoritas pasien lansia yang menderita DM dengan ND di Poli Neurologi rumah sakit swasta x Denpasar berusia 45-59 tahun dengan mayoritas terapi obat diluar vitamin yaitu, gabapentin dan pregabalin sebagai first line terapi farmakologis dengan penggunaan gabapentin sebanyak 55 orang dan pregabalin sebanyak 43 orang serta tidak ditemukannya data efek samping akibat pemberian kedua obat tersebut.

Jenis dan Pemberian Obat

Berdasarkan data pada table 5.1 obat yang diberikan kepada pasien DM dengan ND di rumah sakit swasta x didapatkan 6 jenis obat dan 1 jenis vitamin, yaitu gabapentin, pregabalin, Inhibitor, NSAID, Analgetik Topikal, Steroid, Diazepam serta Vitamin B. Pasien lansia yang menderita DM dengan ND menerima terapi yang bervariasi dengan gabungan dari beberapa obat yang biasanya disebut polifarmasi, terdapat bahwa terdapat 4 pasien yang menerima 1 obat, 36 pasien yang mendapatkan 2 obat, sebanyak 49 pasien yang mendapatkan 3 obat, 16 pasien yang menerima 4 pasien, dan 5 pasien yang mendapatkan 5 obat. Polifarmasi yang diterima oleh 106 pasien dari total sebanyak 110 pasien tidak ditemukan adanya efek samping atau kontra indikasi obat terhadap

pasien dikarenakan pada pengambilan data, variabel efek samping tidak terpapar pada rekam medis pasien sehingga kemungkinan adanya efek samping minor pada pasien tidak diketahui. Karena keterbatasan pada penelitian ini, pengobatan dan penyakit minor lain dan juga efek samping yang diderita pasien belum didapatkan sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut.

Vit B complex bermanfaat membenahi 4 (empat) indikasi klinis ND, yang mencakup rasa/sensasi nyeri tertusuk, sensasi nyeri dibakar, kesemutan serta rasa kebas/ baal dengan meregenerasi saraf lewat mekanisme sintesa protein/ asam nukleat guna meregenerasi akson serta sintesa lecithin guna meregenerasi mielin. Gabapentin dan Pregabalin berfungsi sebagai analgesik untuk mengurangi nyeri yang disebabkan oleh ND, penggunaan gabapentin dan pregabalin lebih bagus dibandingkan dengan senyawa opioids dikarenakan penggunaan obat gabapentin dan pregabalin secara berulang tidak menimbulkan efek toleransi ataupun ketergantungan mengingat bahwa ND adalah penyakit yang bersifat kronik. Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs (NSAID) atau Obat Anti-inflamasi Non-steroid (OAINS) merupakan obat untuk meredakan rasa nyeri yang diakibatkan oleh peradangan sehingga berkurangnya peradangan akan menyebabkan berkurangnya juga rasa nyeri. Analgetik Topikal digunakan untuk mengurangi nyeri secara localize dan tidak bisa mencapai system syaraf pusat (SSP) sehingga biasanya penggunaannya dikombinasikan obat antinyeri secara sistemik. Steroid diberikan untuk mengurangi peradangan. Diazepam bekerja di SSP untuk menghasilkan efek tenang sehingga dapat berkurangnya rasa nyeri.^{25,26,29,55,57,63}

Pengobatan pasien

Berdasarkan hasil penelitian dari pengobatan pasien yang sudah dipaparkan, dengan angka 38% atau 42 orang hanya 1 kali dan 35% atau 39 orang 2 kali datang yang mengindikasikan masih belum rutin berobat dengan total 73% sedangkan total 27% atau sebanyak 29 orang sudah rutin berobat yakni datang lebih dari 2 kali untuk berkonsultasi mengenai gejala dan menerima obat di Poli Neurologi. Ini menjelaskan bahwa kebanyakan atau mayoritas pasien lansia yang berobat di Poli Neurologi rumah sakit swasta x Denpasar selama 3 bulan untuk kontrol penyakit serta penerimaan obatnya belum rutin. Keterbatasan lain yang dihadapi pada penelitian ini yaitu, follow up pasien dalam hal keberhasilan pengobatan dan rutinitas berobat pasien diluar 3 bulan pengambilan sampel belum bisa didapatkan sehingga penelitian lebih lanjut diperlukan dalam hal tersebut.

SIMPULAN DAN SARAN

Pada penelitian yang telah dilakukan bahwa pregabalin dan gabapentin sebagai first-line merupakan pilihan obat yang rasional untuk mengobati ND dengan diiringi pemberian vitamin B kompleks sebagai adjuvant therapy atau pengobatan tambahan.

Pengobatan atau treatment farmakologis yang diterima oleh pasien lansia yang menderita DM dengan ND adalah obat Gabapentin, Pregabalin, NSAID, Steroid, Analgetik Topikal, Diazepam serta Vitamin B kompleks sebagai adjuvant therapy dengan mayoritas pemberian Gabapentin dan Pregabalin sebagai first-line treatment untuk Neuropati Diabetik yang menandakan bahwa pengobatan pasien lansia

yang menderita DM dengan ND di Poli Neurologi rumah sakit swasta x Denpasar sudah memenuhi golden standar dari penatalaksanaan ND berdasarkan Panduan Praktis Klinis (PPK) Penatalaksanaan Neurologi.

Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai penyakit minor yang diderita pasien serta pengobatan yang diberikan sebagai treatment dari penyakit tersebut dan efek samping yang dialami pasien dari terapi ND maupun terapi penyakit penyerta yang tidak tercantum pada penelitian ini serta data rutusnya pengobatan pasien lebih dari 3 bulan untuk melihat lebih spesifik mengenai follow up pasien, seperti keberhasilan pengobatan yang ditandakan dengan berkurangnya keluhan atau gejala sebesar 30%-50% dan berkurangnya konsumsi obat dari 5 jenis obat turun menjadi 3 atau 4 atau bahkan menjadi konsumsi 1 obat saja.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association (ADA, 2017). Older Adults. *Diabetes Care*. 40. (1).S120-S127.
- Arini, R., Arief, H. (2018). Faktor Dominan Neuropati Diabetik Pada Pasien Diabetes Millitus Tipe 2. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 6 (1), 60-68.
- Backonja M, Beydoun A, Edward K.R, (1988). Gabapentine for the Symtomatic Treatment for Painful Neuropathy in Patiens with Diabetes Mellitus. A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 280; 1831-6.
- Bril V, England J, Franklin G.M, Backonja M, Cohen J. (2011).Evidence-based Guidelines: Treatmen of Painful diabetic neuropathy. *American Academy of Neurology. Elsevier*.76;1758-1765.
- Callaghan B.C, Cheng H.T, Stables C.L.(2012). Diabetik Neuropathy : Clinical Manifestations and current treatmens. *Lancet Neurol*.11:521-34.
- Constantinides P. (1994). The Commonest Causes of anoxic necrosis, In: *General Pathobiology*. Norwalk Connecticut: Appleton & Lange. 59-116.
- Corbet C.F (2005). Practical Management of Patients With Painful Diabetic Neuropathy. *The Diabetes Educator*. 31(4);523-34.
- Chung H, Yang W, Choi H, Jin W, Sihh S & Yoo Y. (2000). Pharmacokinetic Study Of Dextromethorpan With Urinary Excretion. *Problems of Forensic Sciences*. 43:57-61.
- Dai D.F, Rabinovitch P.S, Ungvari Z.(2012). Mitochondria and Cardiovascular Aging. 110:1109-1124.
- Darmojo, Boedhi.(2009). *Buku Ajar Geriatri*. Jakarta:Balai Penerbit FK UI.
- Departement of Economic and Social Affairs, Population Division, (2017). *World Population Prospects Revision*.Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, Pusat Data dan Informasi, (2017). Analisis Lansia di Indonesia.
- Decroli E. 2019. *Diabetes Melitus Tipe 2 ed 1*. Padang. Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
- Eko T P, Widyadharma P E. (2016). Pregabalin as the Cornerstone of Treating Neuropathic Pain. *Leading Internal Medicine to Best Care of Patient: Based on Novel Research*. 23:11-15.
- Ghamari Z T, Palizban A A. (2015). Review of Sodium Valproate Clinical and Biochemical Properties. *Review Article*. (17)8:e2207:01-05
- Friedman B, Kane R.L.(1993). HMO Medical directors' perception of geriatric practice in Medicare HMOs. *Journal of The American Geriatrics Society*. (41).1144-49.
- Gilron, Watson C.P, Cahill C.M, Moulin D.E.(2006). Neuropathic Pain: A practical guide for the clinician. *Canadian Medical Association Journal*.1;175(3):265-75.
- Graf Carla L. (2006). Fuctional Decline In Hospitalized Older Adults: Its ofen a consequence of hospitalization, but it doesn't have to be. *The American Journal of Nursing*.106 (1).58-67.
- Ismayadi. (2004). *Proses Menua (Aging Proses)*. [Skripsi]. Program Studi Keperawatan. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara
- Kane R.L, Boulton C, Louis T .A,Boulton L, Mc Caffrey D.(1994). Chronic Conditions That Lead to Functional Limitation in Elderly. *Journal of Gerontology*. 49(1).28-36.Kane R.L, Kane R.A, Finch M.H, Miller N.(1997). HMOs' the second generation: Building on the experience of the first Social Health Maintenance Organization Demonstrations. *Journal of American Geriatrics Society*. (45) 101-107.
- Kelompok Study Nyeri PERDOSSI. (2011). *Konsensus Nasional 1 Diagnostik dan Penatalaksanaan Nyeri Neuropatik*. Airlangga University Press.
- Kurniawan M, Suharjanti I, Pinzon R T. 2016). *Acuan Panduan Praktik Klinis Neurologi, Neuropati Diabetika*. Jakarta: Penerbit Kedokteran Indonesia.70-75.
- Luo Z.D, Sandra R, Chaplan, Higuera E.S, Linda S. Sorkin, Kenneth A. Stauderman, Mark E, Williams, Yaksh T.L. (2001). Unpregulation of Dorsal Root Ganglion a2a Calcium Channel Subunit and Its Correlations with Allodynia in Spinal Nerve Injured Rats. *J Neuroci*. 21(6); 1868-75
- Maryam, Siti. (2008). *Mengenal Usia Lanjut dan Perawatannya*. Jakarta: Salemba Medika.
- Meliala L, Suryamiharja A, Wirawan R.B, Sadeli H.A, Amir D.(2008). *Nyeri Neuropatik*. Medikagama Press.Yogyakarta.
- Mulia I C H. 2017. 'Evaluasi Penggunaan Obat Celecoxib Pada Pasien Nyeri Punggung Bawah Di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta'. *Skripsi*. 7-9

26. Najwa. 2016. 'Studi Penggunaan Obat Analgesik Pada Pasien Diabetik Neuropati Di Rumah Sakit Universitas Airlangga (RSUA) Surabaya'. Skripsi. 54-56.
27. Nitin Kapoor, Kirubah David, Bharathy Saravanan.(2017). Approach to Diabetic Neuropathy.15(3);189-199.
28. Petersen K. F, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman D.L, Dipietro L, Cline GW,Shulman GI.(2003). Mitochondrial Dysfunction in Elderly: Possible Role in Insulin Resistance. (300).1140-1142.
29. Pinzon R T, Sanyasi R D L R. 2018. 'Efektivitas Penggunaan Kombinasi Vitamin B pada Pasien Neuropati Diabetikum'. Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia. 5(1):9-11.
30. Purwata TE. (2010). Kadar TNF- α , Ekspresi iNOS, dan TNF- α yang tinggi sebagai Faktor Risiko Nyeri Neuropatik Diabetik. Jurnal: Disertasi Program Pascasarjana Universitas Udayana. Denpasar 2010.Scholar.google.co.id.
31. Rahman M & Nguyen H. (2020). Valproic Acid. NCBI. Dilihat tgl 13 Desember 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559112/#:~:text=Mechanism%20of%20Action,also%20by%20inhibiting%20histone%20deacetylase>.
32. Rahmawati dkk.(2009). Evaluation Of Pharmacy Support System In Identifying Of Drug Related Problems On Geriatric Outpatient. Journal Management dan Pelayanan Farmasi. 2088-8139.
33. Riset Kesehatan Dasar 2013. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI tahun 2013.
34. Rodika Pop-Busui, Andrew J.M, Boulton, Eva L,Vera Bril, Roy Freeman, Rayaz A.M, Jay M.S,Dan Ziegler.(2017). Diabetic Neuropathy: A Position Statement by The American Diabetes Association. Diabetes Care.40:136-154.Rogers L.C, Alam U, Tesfaye S.(2004). Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: A Review of the Most Efficacious Pharmacological Treatment. Practical Diabetes International. 21(8).
35. Rose F.C, Johnson F.N. (1997). Carbamazepin in the Treatment of Non-seizure Disorders : Trigeminal Neuralgia, other Painful Disorders and Affective Disorders. Rev. Contemp. Pharmacoter. 8; 123-43.
36. Rose M A. Kam P C A. (2002). Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. Review Article Anaesthesia. 57:451-457.
37. Rosenstock J (2004). Pregabalin for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy : a double blind, placebo-controlled trial. J Pain. 110, 628-29.
38. Rosner H, Rubin L, Kestenbaum A, (1996). Gabapentine Adjunctive Therapy in Neuropathic Pain States. The Clinical Journal of Pain. 12;56-58
39. Roy Vijay , Varsha Rani.(2005).Pharmacist In Geriatric Care: A Challenging Service. Health Administrator Journal.XIX(1).76-82.
40. Scoot L J & Perry C M. (2000). Tramadol: a review of its use in perioperative pain. PubMed.gov. Dilihat 12 Desember 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10929933/>
41. Shenker B.F, McAnley, (2005). Pregabalin: A New Neuromodulator With Board Therapeutic Indication. Ann Pharmacother. 39; 2029-37.
42. Slindrup S.H, (2003). Venlafaxine vs Imipramine in Painful Neuropathy a Randomized Controlled Trial. Neurology. 60;1284-9.
43. Singh D & Saadabadi A. (2020). Venlafaxine. NCBI. Dilihat 12 Desember 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535363/>
44. Suastika K, Dwipayana P, Saraswati IMR, Kuswardhani RAT, Astika N, Putrawan IB, Matshumoto K, Kajiwaru N, Taniguchi H.(2011). Relationship between age and metabolic disorder in population of Bali. J Clin Gerontol Geriatrics. 2. 47-52.
45. Suastika K, Dwipayana P, Semadi MS, Kuswardhani RA. (2012). Age is an important risk factor for type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. In Glucose Tolerance. Sureka Chackrewarthy (ed). In Tech Rijeka, Croatia. 67-80. <http://dx.doi.org/10.5772/2916>.
46. Subekti Imam. (2006). Neuropati Diabetik. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam.
47. Sudoyo, A.W., Setiyohadi, B.G., Alwi, I., Simadibrata, M., Setiati, S. Jakarta: Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 1924-1926.
48. Sukawati C I M D, Jawi I M, Indrayani A W, Ernawati D K, Senapathi T G A, Ryalino C & Dwipayana I M. (2020). Patients' Characteristics and Initial Therapy at Diabetic Center of Sanglah General Hospital in 2018. Journal of Global Pharma Technology. 12. 363-365.
49. Soewondo P, Soegondo S, Suastika K, Pranoto A, Soeatmadji W, Tjokotprawiro A.(2010). The DiabCare Asia 2008 study-outcomes on Control and Complications of type 2 diabetic patients in Indonesia. Med J Indones. 19:235-44.
50. Swerdlow N. Anti Convulsant Drugs and Chronic Pain. Clinical Neuropharmacology. 7(1); 59-61.
51. Tesfaye, S.(2011). Recent advances in the management of diabetic distal symmetrical polyneuropathy. Journal of Diabetes Investigation. 2 (1):33-42.
52. Upadhyay D K, Palaian S, Kishore P V, Paudel R, Prabhu M, Shankar P R & Mishra P. (2006). Tramadol Drug Review. Journal of the Institute of Medicine. (28)3: 57-59.

53. Vera Bril, Ari Breiner, Bruce Perkins, Douglas Zochodne. (2018). Clinical Practice Guidelines Neuropathy. *Canadian Journal of Diabetes*.42: 217-221).
54. Vinik A. (2005). Clinical Review: Use of Antiepileptic drugs in the Treatment of Chronic Painful Diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 90(8); 4936-45.
55. Wahyuliati T. 2006. Antidepresan Pada Nyeri Neuropati Diabetik. Yogyakarta. Mutiara Medika.
56. Wernicke J F, Pritchett Y L, D'Souza D N , Waninger A, Tran P, Iyengar S, Raskin J, (2006). A Randomized Controlled Trial of Duloxetine in Diabetic Pheripheral Neuropathic Pain. *Neurology*. 67(8);1411-20.
57. Widyadharna I P E. 2015. 'Efektivitas Pregabalin untuk Terapi Nyeri Kronis'. *Evidence-based Review*. 42(3):20-21.
58. Widyadharna I P E, Yudyanta.(2008). Reliability Of The Leeds Assessment Of Neuropathic Symptoms And Signs (LANSS) Scale In Type II Diabetic Patients. *Neurodiabetes CPD*.Yogyakarta.
59. World Health Organisation. (2012). Dextromethorphan Pre-Review Report. Expert Committee on Drug Dependence. 35:11-17.
60. World Health Organisation. (2014). Tramadol Update Review Report. Expert Committee on Drug Dependence. 36:13-19.
61. Xin A, Mizukami H, Inaba W, Yoshida T, Takeuchi Y, Yagihashi S.(2017). Pancreas Atropy and Islet Amyloid Deposition in Patients with Elderly-Onset Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Met*.102: 3162-3171.
62. Zaccara G, Messori A & Moroni F. (1988). Clinical pharmacokinetics of valproic acid. *PubMed.gov*. Dilihat 11 Desember 2020. [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3149565/#:~:text=Sodium%20valproate%20\(valproic%20acid\)%20has, safe%20and%20effective%20anticonvulsant%20agent.&text=Once%20absorbed%2C%20valproic%20acid%20is,to%200.4%20L%2Fkg](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3149565/#:~:text=Sodium%20valproate%20(valproic%20acid)%20has, safe%20and%20effective%20anticonvulsant%20agent.&text=Once%20absorbed%2C%20valproic%20acid%20is,to%200.4%20L%2Fkg).
63. Zhulhajsyirah, Wahyudin E & Tammass J. 2018. 'Efektivitas Dan Efek Samping Penggunaan Gabapentin Pada Pasien Neuropati Diabetik Di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Makasar'. *Majalah Farmasi dan Farmakologi*. 22(2):44-47
64. Zychowska M, Rojewska E, Przewlocka B, Mika J.(2013). Mechanisms and pharmacology of diabetic neuropathy-experimental and clinical studies. *Pharmacological Reports*. 65:1601-1610.