

## Perbedaan Pengaruh *Morphin Controlled Release 30 mg* dan *Oxycodone Controlled Release 20 mg* Oral terhadap Nyeri Kanker

Abdul Hakim Ritonga, Yutu Solihat, Ade Veronica

Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif RSUP Haji Adam Malik Medan

### Abstrak

Morfin-CR dan oksikodon-CR merupakan opioid oral untuk mengatasi nyeri kanker. Penelitian ini bertujuan mempelajari efek morfin-CR dan oksikodon-CR pada nyeri kanker dengan pengukuran *visual analogue scale* (VAS). Uji klinis dengan desain uji terkontrol acak tersamar ganda untuk membandingkan pengaruh analgetik morfin-CR oral dengan oksikodon-CR oral pada pasien kanker. Pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi dibagi menjadi 2 kelompok (n=22), kelompok morfin-CR 30 mg/12 jam oral dan kelompok oksikodon-CR 20 mg/12 jam oral, ditambahkan parasetamol 1.000 mg/6 jam oral. Penilaian skala nyeri dilakukan pada 4 jam, 12 jam, 24 jam, dan 48 jam setelah pemberian obat. Uji statistik menggunakan uji T berpasangan untuk sebelum perlakuan dan uji T independen untuk sesudah perlakuan pada kedua kelompok. Data karakteristik subjek VAS pada kedua kelompok homogen dan dapat diuji. Nilai VAS antara kelompok morfin-CR dan kelompok oksikodon-CR berbeda bermakna sebelum pemberian obat dengan 4 jam, 12 jam, 24 jam dan 48 jam setelah pemberian obat pertama. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok morfin-CR dan kelompok oksikodon-CR setelah 4 jam, 12 jam, 24 jam, dan 48 jam setelah pemberian obat ( $p>0.05$ ). Simpulan, terdapat perbedaan nilai VAS pada tiap-tiap kelompok sebelum dengan 4 jam, 12 jam, 24 jam, 48 jam setelah pemberian, namun tidak terdapat perbedaan antara kelompok morfin CR dan oksikodon Cr sebelum dengan 4 jam, 12 jam, 24 jam, dan 48 jam setelah pemberian.

**Kata kunci:** Morfin-CR, nyeri kanker, oksikodon-CR, *visual analogue scale*

## Difference between the Effects of 30 mg Oral Morphine Controlled Release 30 mg and 20 mg Oral Oxycodone Controlled Release on Cancer Pain

### Abstract

Morphine-CR and oxycodone-CR are oral opioids to treat cancer pain. This study aimed to study the effects of Morphine-CR and Oxycodone-CR on cancer pain using the visual analogue scale (VAS). This was a double-blind randomized control clinical trial comparing the effect of oral morphine-CR analgesic to that of oral oxycodone-CR in cancer patients. Patients who met the inclusion were divided into 2 groups (n=22), the 30 mg/12 hours oral morphine-CR group and the 20 mg/12 hours oral oxycodone-CR added with 1,000 mg/6 hours oral acetamol. The pain scale assessment was performed at 4 hours, 12 hours, and 48 hours after the administration of the drug. Statistical analysis using the paired T test was performed for the before treatment data and independent T test was performed for the after treatment data in both groups. The subject characteristics were homogeneous; hence, testing can be done. The VAS values between the morphine-CR group and oxycodone-CR group were significantly different between before drug administration and 4 hours, 12 hours, 24 hours, and 48 hours after the first drug administration. There was no significant difference between the morphine CR-group and oxycodone-CR group after 4 hours, 12 hours, and 48 hours of drug administration ( $p>0.05$ ). Hence, there is a difference in VAS values of both groups between before drug administration and after 4 hours, 12 hours, 24 hours, and 48 hours after drug administration but no differences are found between the two groups after 4 hours, 12 hours, 24 hours, and 48 hours of drug administration.

**Key words:** Morphine-CR, cancer pain, oxycodone-CR, visual analogue scale

**Korespondensi:** Abdul Hakim Rotonga, dr., SpAn, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP Haji Adam Malik Medan, Jl. Bunga Lau No. 17, Kemenangan Tani, Medan Tuntungan, Kota Medan, Sumatera Uatara 20136, Tlpn (061) 8362080, Email dokimuns@gmail.com

## Pendahuluan

Pasien kanker mengalami nyeri dengan berbagai tingkatan sehingga membutuhkan obat penghilang nyeri pada semua stadium penyakitnya. Penatalaksanaan *Three Step Ladder* merupakan manajemen nyeri dari WHO pada tahun 1996 sebagai pedoman mengurangi nyeri kanker dan pemilihan analgetik ditentukan oleh berat nyeri yang dirasakan.<sup>1,2</sup>

Meta-analisis mengenai penelitian kuantitatif menunjukkan penurunan *visual analogue square* (VAS)  $\geq 7$  menjadi VAS  $\leq 3$  pada morfin-CR dan morfin-CR dengan pemberian masing-masing. Pemberian morfin dapat mengurangi nyeri dan dapat meningkatkan kualitas hidup pasien kanker.<sup>3,4</sup>

Penelitian untuk mengetahui efektivitas dan kemampuan oksikodon dengan opioid lainnya untuk nyeri sedang-berat pada kanker, menunjukkan oksikodon lebih superior daripada opioid dengan efek samping mual dan konstipasi yang lebih rendah.<sup>5</sup> Penelitian lainnya menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan efektivitas oksikodon dengan morfin atau hidromorfon serta toleransi oksikodon sama dengan morfin, meski efek samping mengantuk, mulut kering, dan pusing lebih rendah pada oksikodon ( $p < 0,05$ ).<sup>6</sup>

Penelitian yang mengevaluasi keuntungan penggunaan opioid selain morfin menunjukkan bahwa tidak semua pasien respons terhadap morfin. Terdapat 75% respons terhadap morfin, 20% respons terhadap oksikodon, sedangkan 2% respons dengan opioid lainnya dan 3% tidak berespons dengan opioid.<sup>7</sup>

Saat ini oksikodon sudah mulai digunakan di Indonesia sebagai pilihan opioid oral untuk mengatasi nyeri kanker dan non-kanker selain morfin yang tersedia dalam bentuk sediaan *controlled release* (CR). Berdasar atas latar belakang dan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya serta belum ada penelitian yang membandingkan morfin dengan oksikodon oral di Indonesia maka peneliti berkeinginan mengetahui perbedaan nilai VAS pada penggunaan morfin dan oksikodon oral dalam bentuk CR di Rumah Sakit Umum Pusat H.

Adam Malik, Medan.

## Subjek dan Metode

Penelitian ini merupakan penelitian uji klinis dengan desain *double-blind randomized control trial* untuk membandingkan perbedaan pengaruh morfin-CR oral dengan oksikodon-CR oral sebagai analgesia untuk nyeri pada pasien kanker. Populasi yang diikutsertakan dalam penelitian ini adalah pasien yang mengalami nyeri kanker yang dirawat di RSUP Haji Adam Malik Medan. Sampel penelitian diambil dari seluruh pasien dengan nyeri kanker yang dirawat di Ruang Rawat Inap Terpadu RSUP Haji Adam Malik Medan periode Agustus 2017 dan telah memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk eksklusi. Semua sampel diikutsertakan dalam penelitian sampai jumlahnya terpenuhi setelah dihitung secara statistik.

Kriteria inklusi adalah pasien usia dewasa 18 tahun sampai 65 tahun, pasien dengan nyeri kanker, pasien dengan VAS  $\geq 7$ , dan pasien kooperatif. Kriteria eksklusi pada penelitian ini pasien dengan riwayat alergi obat morfin ataupun oksikodon, pasien yang mendapat terapi pengontrol nyeri selain medikasi analgetik (misalnya: terapi radiasi, blok saraf), riwayat gangguan fungsi ginjal dengan kreatinin  $> 3$  mg/dL, gangguan fungsi hepar, gangguan fungsi kognitif yang buruk, metastasis serebral, hamil atau menyusui, pasien tidak dapat meminum obat oral, dan pasien dengan gangguan mental.

Kriteria putus uji pada penelitian ini bila terjadi reaksi alergi setelah pemberian obat yang diteliti, syok anafilaktik, nyeri tidak berkurang  $\geq 60\%$  dari VAS sebelum pemberian obat dalam waktu kurang dari 12 jam setelah pemberian. Penentuan besar sampel dilakukan perhitungan sesuai dengan penelitian serta mempertimbangkan angka putus uji didapatkan jumlah sampel adalah 44 orang.

Dilakukan randomisasi dengan cara randomisasi blok oleh relawan yang telah dilatih, selanjutnya disebut relawan pertama. Kelompok perlakuan dibagi menjadi dua

**Tabel 1 Karakteristik Subjek**

Karakteristik	Kelompok Morfin-CR (n = 22)	Kelompok Oksikodon-CR (n = 22)	Sig
Jenis kelamin, n			1,000 <sup>a</sup>
Laki-laki	11	11	
Perempuan	11	11	
Usia, rata-rata (SD), tahun	47,59 (10,47)	48,23 (12,36)	0,541 <sup>b</sup>
Berat badan, rata-rata (SD), kg	54,77 (6,93)	56,55 (7,53)	0,467 <sup>b</sup>
Nyeri Kanker, median (IQR), VAS	8 (7-9)	8 (7-9)	1,000 <sup>b</sup>

Keterangan: <sup>a</sup>*chi square*, <sup>b</sup>Mann Whitney *U-test*

kelompok, yaitu kelompok morfin (kelompok A) dan kelompok oksikodon (kelompok B). Dengan mata tertutup, jatuhkan pena di atas tabel random. Diambil angka dua digit, angka yang ditunjuk oleh pena tadi merupakan nomor awal untuk menentukan sekuens. Kemudian dipilih angka ke bawah dari angka pertama tadi sampai diperoleh jumlah sekuens yang sesuai dengan besarnya sampel. Sampel dibagi secara *random* oleh relawan menjadi dua kelompok, yaitu kelompok morfin-CR dan kelompok oksikodon-CR. Pada kelompok morfin-CR diberikan morfin-CR oral 30 mg per 12 jam ditambah parasetamol oral 1.000 mg per 6 jam. Pada kelompok oksikodon-CR diberikan oksikodon-CR oral 20 mg per 12 jam ditambah parasetamol oral 1.000 mg per 6 jam. Dilakukan penilaian VAS Setelah 4 jam (T1), 12 jam (T2), 24 jam (T3), dan 48 jam (T4) setelah pemberian. Jika kurang dari 12 jam setelah pemberian obat VAS tidak berkurang  $\geq 60\%$  dari VAS awal maka pasien dikeluarkan dari penelitian/*drop*. Efek samping pada

pemberian morfin-CR oral atau oksikodon-CR oral maka dilakukan *rescue*.

Setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian bidang Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara dan RSUP Haji Adam Malik Medan dengan No: 365/TGL/KEPK FK USU-RSUP HAM/2017, pasien mendapatkan penjelasan tentang prosedur yang akan dijalani serta menyatakan secara tertulis keikutsertaannya dalam penelitian dengan menandatangani kesediaannya atau *informed consent*.

## Hasil

Subjek (Tabel 1) laki-laki pada kelompok morfin-CR dan Oksikodon-CR pada laki-laki dan perempuan jumlahnya sama. Usia rata-rata kelompok morfin-CR adalah 47,59 tahun dan kelompok oksikodon-CR adalah 48,23 tahun. Berat badan rata-rata kelompok morfin-CR adalah 54,77 kg dan kelompok oksikodon-CR adalah 56,55 kg. Median dan IQR untuk

**Tabel 2 Perbedaan Nilai VAS pada Kelompok Morfin-CR**

Waktu	VAS Median (IQR)	p
T0	8 (7-9)	0,001
T1	4 (3-4)	
T2	3 (3-4)	
T3	3 (3-4)	
T4	2 (2-2)	

Keterangan: uji Wilcoxon

**Tabel 3 Perbedaan Nilai VAS pada Kelompok Oksikodon-CR**

Waktu	VAS Median (IQR)	p
T0	8 (7-9)	0,001
T1	3 (3-4)	
T2	3 (3-4)	
T3	2 (2-2)	
T4	2 (2-2)	

Keterangan: uji Wilcoxon

**Tabel 4 Perbedaan Nilai VAS antara Kelompok Morfin-CR dan Kelompok Oksikodon-CR**

Nilai VAS	Morfin-CR		Oksikodon-CR		P
	Median	IQR	Median	IQR	
T0	8	7-9	8	7-9	0,430
T1	4	3-4	3	3-4	0,893
T2	3	3-4	3	3-4	0,439
T3	3	2-3	2	2-2	0,132
T4	2	2-2	2	1-2	0,125

Keterangan: *Wilcoxon Test*

nilai nyeri (VAS) pada kelompok morfin-CR 8 dan oksikodon-CR adalah 8 dan 7-9 sehingga dapat disimpulkan subjek homogen.

Nilai VAS pada kelompok morfin-CR mengalami penurunan dari sebelum pemberian dengan 4 jam, 12 jam, 24 jam, dan 48 jam setelah pemberian menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Median untuk VAS sebelum pemberian morfin CR adalah 8, menurun menjadi 4 setelah 4 jam pemberian, kemudian menjadi 3 pada 12 jam, dan 24 jam setelah pemberian. Pada 48 jam setelah pemberian median VAS menjadi 2.

Nilai VAS pada kelompok oksikodon-CR mengalami penurunan dari sebelum pemberian dengan 4 jam, 12 jam, 24 jam, dan 48 jam setelah pemberian menunjukkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Median untuk VAS sebelum pemberian morfin CR adalah 8, menurun menjadi 3 setelah 4 jam dan 12 jam pemberian, kemudian menjadi 3 pada 24 jam dan 48 jam setelah pemberian.

Hasil analisis nilai VAS pada T0, T1, T2, T3, dan T4 antara kelompok morfin-CR dan oksikodon-CR menggunakan uji Mann Whitney didapatkan median dan IQR kelompok morfin-CR pada T0 adalah 8 dan 7-9, T1 adalah 4 dan

3-4, T2 adalah 3 dan 3-4, T3 adalah 3 dan 2-3, T4 adalah 2 dan 2-2 sedangkan median dan IQR kelompok oksikodon-CR pada T0 adalah 8 dan 7-9, T1 adalah 3,5 dan 3-4, T2 adalah 3 dan 3-4, T3 adalah 2 dan 2-2, serta T4 adalah 2 dan 1-2. Nilai VAS antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna ( $p > 0,05$ ).

Pada kelompok morfin-CR dan oksikodon-CR tidak didapatkan depresi napas. Efek samping konstipasi pada kelompok morfin-CR sebanyak 4 dari 22 orang, sedangkan pada kelompok oksikodon-CR sebanyak 3 dari 22 orang. Depresi sistem saraf pusat pada kelompok morfin-CR sebanyak 5 dari 22 orang dan pada kelompok oksikodon-CR sebanyak 4 dari 22 orang. Mual pada kelompok morfin-CR sebanyak 8 dari 22 orang dan kelompok oksikodon-CR sebanyak 6 dari 22 orang, muntah hanya pada kelompok morfin-CR sebanyak 6 dari 22 orang dan gatal 1 dari 22 orang.

### Pembahasan

Hasil data dasar diketahui bahwa karakteristik sampel terhadap jenis kelamin, usia, dan berat badan didapatkan perbedaan yang

**Tabel 5 Efek Samping pada Kelompok Morfin-CR dan Oksikodon-CR**

Efek Samping	Morfin-CR n = 22	Oksikodon-CR n = 22	Total
Depresi napas	0	0	0
Konstipasi	4	3	7
Depresi SSP	5	4	9
Mual	8	6	14
Muntah	6	0	6
Gatal	1	0	1

tidak bermakna antara kedua kelompok. Hal ini menandakan kelompok morfin-CR dan kelompok oksikodon-CR homogen sehingga layak untuk dibandingkan.

Nilai VAS kelompok morfin-CR secara statistik terdapat perbedaan bermakna pada 4 kali penilaian ( $p < 0,001$ ). Penelitian meta-analisis sebelumnya oleh Wiffen dan McQuay<sup>8</sup> menunjukkan morfin-CR dapat menurunkan VAS  $\geq 7$  menjadi VAS  $\leq 3$ . Penelitian lain Aksu dkk.<sup>9</sup> menunjukkan VAS sebelum pemberian morfin-CR adalah 7 dan 10 menjadi 4 dan 7 yang secara statistik signifikan ( $p < 0,05$ ).

Nilai VAS kelompok oksikodon-CR secara statistik terdapat perbedaan bermakna pada 4 kali penilaian ( $p < 0,01$ ). Penelitian lainnya Slatkin, dkk.<sup>10</sup> menunjukkan skala nyeri  $> 5$  diterapi dengan oksikodon-CR, hasil penelitian menunjukkan intensitas nyeri menurun secara signifikan (dengan *base line* rata-rata 7,22 menjadi rata-rata 2,11).<sup>11</sup> Hasil penelitian Pan. dkk.<sup>12</sup> menunjukkan penurunan skala nyeri signifikan ( $p < 0,01$ ) dan  $7,1 \pm 1,2$  pada *baseline* menjadi  $2,3 \pm 1,2$ .<sup>13</sup>

Uji beda Mann-Whitney terhadap nilai VAS yang dilakukan pada kelompok morfin-CR dan kelompok oksikodon-CR didapatkan hasil yang tidak berbeda bermakna. Penelitian Caraceni dkk.<sup>14</sup> menunjukkan bahwa morfin oral, oksikodon, dan hidromorfon memiliki efektivitas yang sama. Penelitian lainnya Mercadente dkk.<sup>15</sup> menunjukkan VAS pada tiap-tiap kelompok tidak berbeda bermakna pada nyeri kanker pankreas. Hal yang sama juga menunjukkan tidak ada perbedaan antara morfin dan oksikodon terhadap nyeri sedang sampai pasien kanker.<sup>16</sup>

Depresi napas tidak dijumpai pada kedua kelompok. Konstipasi, depresi sistem saraf pusat, dan mual lebih besar pada kelompok morfin-CR. Gatal hanya terjadi pada kelompok morfin-CR. Penelitian Wang dkk.<sup>17</sup> dan Silvestri dkk.<sup>18</sup> mendapatkan efek samping yang sering terjadi pada pemberian oksikodon dan opioid adalah pusing, mual, mengantuk, gatal, dan konstipasi. Penelitian lain mendapatkan efek samping pusing, mual, muntah, ngantuk, gatal, dan konstipasi pada penggunaan morfin dan oksikodon.<sup>19</sup>

## Simpulan

Terdapat perbedaan nilai VAS pada tiap-tiap kelompok, namun morfin-CR 30 mg dan oksikodon-CR 20 mg menunjukkan nilai VAS yang tidak berbeda pada sebelum pemberian, jam ke-4, jam ke-12, jam ke-24, dan jam ke-48 setelah pemberian.

## Daftar Pustaka

1. Pergolizzi J, Boger RH, Budd K. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used world health organization step iii opioids. *Pain Pract.* 2008;8(4):287–313.
2. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, dkk. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):e58–68.
3. Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain: cochrane database of systematic reviews. *Cochrane.* 2016;2016(4):1–105.
4. Aksu M, Koyuncu I, Irfan A. The effect of morphine sulphate on life quality of cancer patient in terminal stage. *Eur J Oncol Nurs.* 2010;14(suppl 1):S1–62.
5. Wang YM, Liu ZW, Liu JL, Zhang L. Efficacy and tolerability of oxycodone in moderate-severe cancer-related pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med.* 2012;4(2):249–54.
6. Reid CM, Martin RM, Sterne JA, Davies AN, Hanks GW. Oxycodone for cancer-related pain: metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007;166(8):837–43.
7. Riley J, Ross JR, Rutter D. No pain relief from morphine? Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2007;14(1):56–64.

8. Wiffen PJ, McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Systematic Rev.* 2007;2007(4):1–5.
9. Aksu M, Koyuncu I, Irfan A. The effect of morphine sulphate on life quality of cancer patient in terminal stage. *Eur J Oncol Nurs.* 2010;14(1):S1–62.
10. Slatkinl NE. Opioid switching and rotation in primary care: implementation and clinical utility. *Curr Med Res Opinions.* 2009;25(9):2133–50.
11. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Adile C, Casuccio A. Switching from oxycodone to methadone in advanced cancer patients. *Support Care Center.* 2012;20(1):191–4.
12. Pan H, Zhang Z, Zhang Y, Xu N, Lu L, Dou C, dkk. Efficacy and tolerability of oxycodone hydrochloride controlled-release tablets in moderate to severe cancer pain. *Clin Drug Invest.* 2007;27(4):259–67.
13. Riley J, Branford R, Droney J, Gretton S, Sato H, Kennett A, dkk. Morphine or oxycodone for cancer-related pain: a randomized open-label controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 2015;49(2):161–72.
14. Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain: a systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. *Palliat Med.* 2010;25(5):402–9.
15. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Adile C, Casuccio A. Switching from oxycodone to methadone in advanced cancer patients. *Support Care Center.* 2012;20:191–4.
16. Schmidt-Hansen M, Bennett M, Hilgart J. Oxycodone for cancer pain in adults patients. *JAMA.* 2015;314(12):1282–3.
17. Wang YM, Liu ZW, Liu JL, Zhang L. Efficacy and tolerability of oxycodone in moderate-severe cancer-related pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med.* 2012;4:249–52.
18. Silvestri B, Bandieri E, Del Prete S, Ianniello GP, Micheletto G, Dambrosio M, dkk. oxycodone controlled-release as first-choice therapy for moderate- to severe cancer pain in italian patient: result of an open label, multicentre, observational study. *Clin Drug Investig.* 2008;28(7):399–407.
19. Hu Ma, Liu Y, Huang L, Zhou JG. The adverse events of oxycodone in cancer-related pain. *Medicine.* 2016;95(15):1–2.