

## Perbandingan Derajat Nyeri Setelah Pemberian Gabapentin dengan Amitriptilin sebagai Adjuvan Analgetik Pasien Nyeri Kanker

Farlin Subeki,<sup>1</sup> Dadik Wahyu Wijaya,<sup>1</sup> Chrismas Gideon Bangun,<sup>1</sup> Rina Amelia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP Haji Adam Malik Medan, Indonesia

<sup>2</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Indonesia

### Abstrak

Penggunaan opioid tunggal pada nyeri kanker kurang efektif sehingga perlu dikombinasikan dengan analgetik non opioid. Tujuan penelitian adalah membandingkan derajat nyeri pada pemberian gabapentin dengan amitriptilin sebagai adjuvan analgetik pasien nyeri kanker. Desain penelitian ini menggunakan uji klinis acak tersamar ganda, subjek penelitian adalah pasien poli nyeri RSUP H. Adam Malik dengan derajat nyeri berat yang dibagi 3, yaitu kelompok gabapentin, amitriptilin, dan plasebo sebagai adjuvan. Penelitian dilakukan selama periode April–Juni 2022. Sampel dievaluasi derajat nyeri, *pain DETECT* dan efek samping hari 1 (T1), hari 3 (T2), dan hari 7 (T3). Derajat nyeri berat pengukuran T1 pada grup gabapentin didapatkan 1,8%, amitriptilin 10,5% dan plasebo 7%. Pada T2, T3 tidak didapatkan derajat berat pada semua kelompok. Pemeriksaan *pain DETECT* dijumpai rerata  $29,4 \pm 5,3$ . Pada T1 dan T2 tidak terdapat perbedaan bermakna. Pada T3 terdapat perbedaan bermakna dengan nilai  $p < 0,003$  antara penggunaan gabapentin dan plasebo. Pada penelitian ini didapatkan penurunan NRS secara klinis pada penggunaan adjuvan analgetik dibanding dengan plasebo, tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik. Pada *pain DETECT* ditemukan perbedaan bermakna setelah pemberian adjuvan gabapentin setelah hari ke-7 dibanding dengan plasebo. Simpulan penelitian ini terdapat penurunan derajat nyeri secara klinis penggunaan adjuvan analgetik dibanding dengan plasebo, tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik.

**Kata kunci:** Amitriptilin; gabapentin; nyeri kanker

## Effectivity of Gabapentin and Amitriptyline for Adjuvant Analgetic Therapy in Cancer Pain Patients

### Abstract

In cancer pain, using opioids alone is less effective, so it is necessary to use non-opioid analgesics in combination with opioids. The study aimed to analyze the comparison of pain levels after using gabapentin with amitriptyline as an analgesic adjuvant for cancer pain patients. The study design used a double-blind, randomized clinical trial; subjects were poly-pain patients at RSUP H. Adam Malik, Medan with severe pain levels divided into three groups: gabapentin, amitriptyline, and placebo as an adjuvant during April–June 2022. Subjects were evaluated for the degree of pain, *pain DETECT*, and side effects on days 1 (T1), 3, and 7 (T3). The pain in the gabapentin group at T1 was 1.8%, amitriptyline was 10.5%, and placebo was 7%. At T2 and T3, no severity was found in all groups. The *pain DETECT* examination found a mean of  $29.4 \pm 5.3$ . At T1 and T2, there were no significant differences. At T3, there was a significant difference with a  $p$ -value of 0.003 between the use of gabapentin and placebo. This study showed a clinical decrease in NRS when using adjuvant analgesics compared to placebo; however, there was no statistically significant difference. In *pain DETECT*, significant differences were found after administering adjuvant gabapentin after day 7 compared to placebo. In conclusion, this study shows a decrease in the clinical degree of pain using analgesic adjuvants compared to placebo; however, there is no statistically significant difference.

**Keywords:** Amitriptyline; cancer pain; gabapentin

**Korespondensi:** Farlin Subeki, dr., M.Ked (An), SpAn-TI., Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP H. Adam Malik Jl. Bunga Lau No. 17 Kemenangan Tani Medan, Indonesia, Tlpn. 061-8360143, Email: eq333@ymail.com.

## Pendahuluan

Nyeri merupakan mekanisme pertahanan tubuh yang menunjukkan tanda terjadi kerusakan jaringan atau akan terjadi kerusakan jaringan.<sup>1</sup> Tata laksana nyeri pada pasien kanker harus disesuaikan dengan keadaan pasien. Pemilihan terapi yang paling optimal harus mempertimbangkan derajat nyeri, efek samping obat yang diberikan, risiko interaksi obat, dan keinginan pasien.<sup>2</sup>

Penelitian tahun 2016 ditemukan bahwa terdapat 31,2% pasien dengan nyeri kanker mengalami nyeri neuropatik.<sup>3</sup> Nyeri kanker neuropatik tidak efektif diobati dengan opioid saja, tetapi diperlukan adjuvan analgetik seperti antikonvulsan dan antidepresan dalam penanganannya. Antikonvulsan dan antidepresan adalah analgetik adjuvan yang paling umum digunakan pada nyeri pasien kanker. Analgesik adjuvan adalah nonopioid yang mempotensiasi efek analgesik opioid. Gabapentin (antikonvulsan) dan amitriptilin (antidepresan) keduanya digunakan sebagai analgesik tambahan pada pasien kanker.<sup>4-6</sup> Nyeri pada pasien kanker yang tidak teratasi memberikan dampak terganggunya aktivitas, kehidupan sosial, emosi, dan spiritual.<sup>7</sup>

Penelitian tahun 2013 membandingkan efikasi dan keamanan gabapentin dengan amitriptilin sebagai adjuvan analgetik pada pasien kanker didapatkan gabapentin banyak digunakan untuk nyeri neuropatik, namun amitriptilin sebagai alternatif yang cocok pada pasien kanker. Meskipun jumlah pasien yang mengalami efek samping lebih banyak pada kelompok amitriptilin, namun efek samping tersebut tidak cukup parah sehingga tidak memerlukan penghentian pengobatan.<sup>6</sup> Penelitian meta-analisis pada tahun 2021 mendukung penggunaan analgesik gabapentin dikombinasikan dengan opioid, dibanding dengan opioid saja pada pengobatan nyeri kanker neuropatik.<sup>8</sup>

Penggunaan adjuvan analgetik di

poli nyeri RSUP H. Adam Malik Medan masih sebatas penggunaan amitriptilin. Keterbatasan obat tersebut dan jarang penggunaan obat adjuvan yang lain peneliti berkeinginan menganalisis perbandingan derajat nyeri setelah penggunaan gabapentin dengan amitriptilin sebagai adjuvan analgetik pasien nyeri kanker di poli nyeri RSUP H. Adam Malik Medan.

## Subjek dan Metode

Desain penelitian yang dilakukan dalam penelitian ini adalah kohort prospektif dengan teknik uji klinis acak tersamar ganda. Penelitian ini dilakukan setelah persetujuan Komite Etik (No:143/KEPK/USU/2022) dari Universitas Sumatera Utara dan izin penelitian (No:LB.02.01.XV.III.2.2.2) dari RSUP H. Adam Malik diterbitkan. Penelitian ini dilakukan di poli nyeri RSUP H. Adam Malik Medan pada bulan April–Juni 2022.

Teknik pengambilan sampel penelitian dilakukan dengan cara consecutive sampling dengan mengambil setiap subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi: usia 18–65 tahun, pasien nyeri kanker yang berobat di poli nyeri, NRS 6–10, pasien setuju ikut serta dalam penelitian ini dengan menandatangani persetujuannya (*inform consent*), pasien belum pernah sebelumnya diberikan MST, gabapentin dan amitriptilin untuk mengatasi rasa nyeri. Kriteria eksklusi: pasien yang memiliki riwayat kontraindikasi terhadap obat-obat yang digunakan pada penelitian ini, pasien dengan gangguan fungsi ginjal, dan pasien kontraindikasi *intake* per oral/*enteral feeding*. Kriteria putus uji (*drop out*): terjadi kegawatdaruratan jantung dan paru, terjadi reaksi alergi setelah pemberian obat yang diteliti, pasien tidak dapat dihubungi, dan pasien putus obat.

Randomisasi dilakukan dengan metode *simple random sampling* berdasarkan urutan kedatangan pasien di poli nyeri. Besar sampel ditentukan berdasarkan

formula perhitungan besar sampel dengan menentukan taraf kepercayaan 74% dan selisih proporsi minimal yang dianggap bermakna (30%). Sampel minimal untuk tiap kelompok 18 orang, total 54 orang, ditambah 10% bila terjadi putus uji menjadi 60 orang.

Penilaian pasien berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Dilakukan randomisasi secara *blok sampling* oleh relawan dan sampel terbagi dua kelompok. Kelompok A menerima gabapentin dengan dosis 100 mg/8 jam, MST 10 mg/12 jam, dan parasetamol 1 g/8 jam. Kelompok B menerima amitriptilin dengan dosis 12,5 mg/24 jam, MST 10 mg/12 jam, dan parasetamol 1 g/8 jam. Kelompok C menerima plasebo/24 jam, MST 10 mg/12 jam, dan parasetamol 1 g/8 jam. Untuk setiap kelompok obat dimasukkan ke dalam amplop yang diberikan oleh peneliti kepada sukarelawan.

Penelitian ini menggunakan dua orang sukarelawan. Sukarelawan pertama (PPDS Anestesiologi dan Terapi Intensif stase Pain) yang bertugas di poli nyeri. Sukarelawan kedua (PPDS Anestesiologi dan Terapi Intensif stase Pain) yang menilai dan mencatat NRS dan efek samping yang ditimbulkan. Pasien dilakukan penilaian NRS, *pain DETECT*, dan efek samping obat dengan wawancara saat di poli nyeri untuk T0 sebelum pasien mendapatkan obat. Pasien dan pendamping saat wawancara T0 dicatat nomor handphone yang dapat dihubungi, jadwal pemberian obat, dan dijelaskan prosedur penelitian. Setelah pasien sampai di rumah pasien dilakukan penilaian selanjutnya oleh relawan kedua wawancara melalui *handphone* pada hari 1 (T2), 3 (T2), 7 (T3) penilaian NRS, *pain DETECT*, dan efek samping obat. Jika di antara jadwal pemberian obat pasien mengalami *breakthrough pain* pasien diberikan obat natrium diklofenak 50 mg/12 jam, namun jika pasien masih mengeluhkan nyeri pasien ke UGD RSUP H. Adam Malik Medan.

Data yang terkumpul diperiksa

kembali tentang kelengkapannya sebelum ditabulasi dan diolah kemudian dianalisis dengan program epi-info dan disajikan dalam bentuk tabel, kalimat, dan grafik. Data yang terkumpul ditabulasi ke dalam master tabel dengan menggunakan software Microsoft Office Excel 2007. Data yang telah terkumpul tersebut dianalisis dengan menggunakan software SPSS

## Hasil

Pasien yang diperoleh pada penelitian ini berjumlah 60 orang yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi, dengan 3 orang masuk kriteria putus uji (*drop out*) karena meninggal dunia pada kelompok B sehingga total 57 orang, dengan distribusi jenis kelamin perempuan 29 orang (51%) dan laki-laki 29 orang (40%). Nilai IMT rerata keseluruhan didapatkan  $18,4 \pm 1,2$  kg/m<sup>2</sup>. Kemoterapi 15 orang (26%) dan tidak menjalani kemoterapi pada penelitian ini 42 orang (74%).

Lama penyakit berjalan dibagi menjadi 2 kategori, yaitu 1–3 bulan dan 4–6 bulan, pada penelitian ini didapatkan dengan periode penyakit 1–3 bulan adalah 28 orang (40%) pasien dan 4–6 bulan 29 orang (51%) pasien. Diagnosis kanker terbanyak ca nasopharing sebanyak 12 orang (21%).

Analisis data jenis usia, IMT dilakukan dengan menggunakan uji t tidak berpasangan karena data berdistribusi normal. Hasil uji statistik pada kelompok penelitian di atas tidak terdapat perbedaan rerata yang signifikan secara statistik. (Tabel 1)

Perbandingan antara efek gabapentin dan plasebo pada T1, T2, T3 dengan uji Mann-Whitney didapatkan pada T1 dengan nilai p 0,620; T2 didapatkan nilai p 0,950; dan T3 didapatkan nilai p 0,766 yang artinya tidak terdapat perbedaan. Perbandingan efek amitriptilin dengan plasebo pada T1 dengan nilai p 0,637; T2 didapatkan nilai p 0,265 dan T3 didapatkan

**Tabel 1 Perbandingan Karakteristik Sampel**

Karakteristik	Gabapentin	Amitriptilin	Plasebo	Total	Nilai P
<b>Jenis kelamin, n (%)</b>					
Laki-laki	12 (21)	7 (12)	9 (15)	28 (49)	0,426
Perempuan	8 (14)	11 (19)	10 (18)	29 (51)	
Usia, <i>mean</i> (SD)	52,2 (11)	51,7 (10)	52,1 (13)		0,985
IMT, <i>mean</i> (SD)	18,5 (1,2)	18,5 (1,4)	18,1 (1,2)	18,4 (1,2)	0,568
<b>Kemoterapi, n (%)</b>					
Ya	7 (12)	4 (7)	4 (7)	15 (26)	0,327
Tidak	13 (23)	14 (25)	15 (26)	42 (74)	
<b>Tempat tinggal</b>					
Medan	8 (14)	12 (21)	5 (9)	25 (44)	0,179
Aceh	2 (4)	1 (2)	3 (5)	6 (11)	
Tapanuli	4 (7)	0 (0)	2 (4)	6 (11)	
Pematang Siantar	3 (5)	0 (0)	1 (2)	4 (7)	
Tebing Tinggi	2 (4)	3 (5)	4 (7)	9 (16)	
Padang Sidempuan	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	
Nias	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	
Samosir	0 (0)	1 (2)	2 (4)	3 (5)	
Rantau Prapat	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	
Karo	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	
<b>Lama penyakit, n (%)</b>					
1–3 bulan	9 (16)	7 (12)	12 (21)	28 (49)	0,275
4–6 bulan	11 (19)	11 (19)	7 (12)	29 (51)	
<b>Diagnosis</b>					
Ca serviks	2 (4)	4 (7)	6 (11)	6 (10)	
Ca nasofaring	7 (12)	3 (3)	12 (21)	12 (21)	
Breast cancer	2 (4)	0 (0)	8 (14)	8 (14%)	
SCC o/t neck	7 (7)	2 (4)	10 (17)	10 (17%)	
Rhabdomyosarcoma	1 (2)	3 (5)	4 (7)	4 (7%)	
SCC buli	2 (4)	0 (0)	2 (4)	2 (4%)	
Ca tiroid	1 (2)	0 (0)	1 (2)	1 (2%)	
Tumor penis	0 (0)	2 (4)	4 (7)	4 (7%)	
Ca prostat	1 (2)	0 (0)	3 (5)	3 (5%)	
Ca rekti	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2%)	
Ca kolon	0 (0)	1 (2)	2 (4)	2 (4%)	

**Lanjutan Tabel 1**

Karakteristik	Gabapentin	Amitriptilin	Plasebo	Total	Nilai P
Glioblastoma	0 (0)	1 (2)	1 (2)	1 (2%)	
SCC ginggiva	0 (0)	1 (2)	1 (2)	2 (4%)	
Ca paru	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2%)	
	20 (35,1)	18 (31,6)	19 (33,3)	57 (100%)	

Keterangan: <sup>\*)</sup> data nilai p diuji dengan uji t tidak berpasangan karena data berdistribusi normal

nilai p 0,201 yang artinya tidak ada perbedaan yang bermakna. Gabapentin dengan amitriptilin pada T1 dengan nilai p 0,668; T2 didapatkan nilai p 0,426 dan T3 didapatkan nilai p 0,317 yang artinya tidak ada perbedaan yang bermakna. (Tabel 2).

Distribusi NRS pada T0 didapatkan derajat nyeri berat sebanyak 57 orang (100%) pada setiap grup didapatkan pada gabapentin dengan NRS derajat berat 20 orang (35%) pasien, pada amitriptilin 18 orang (32%)pasien, dan pada plasebo 19 orang (33%) pasien. Pada nilai *pain DETECT* didapatkan pada kelompok gabapentin dengan rerata 30,5±1,2, pada grup amitriptilin didapatkan rerata nilai *pain DETECT*, yaitu 29,5±5,7 dan pada grup kontrol/plasebo didapatkan rerata nilai *pain DETECT* 29,4±5,3. Efek samping dijumpai efek samping mual dengan 48 orang (84%) pasien dari keseluruhan pasien, efek samping penurunan berat badan sebanyak 47 orang (83%) pasien dari keseluruhan pasien, efek samping susah tidur didapatkan 50 orang (98%) dari

keseluruhan pasien.

Pada T1 didapatkan NRS derajat nyeri berat sebanyak 8 orang (14%), derajat sedang 49 orang (86%), dan tidak dijumpai derajat ringan pada pasien. Secara keseluruhan ada 7 pasien yang ditambahkan Na diklofenak pada T1. Pada kelompok amitriptilin terdapat 3 penambahan Na diklofenak. Pada plasebo terdapat 4 pasien penambahan Na diklofenak. Pada *pain DETECT* T1 didapatkan pada kelompok gabapentin dengan rerata 27±4,8, Amitriptilin didapatkan rerata *pain DETECT*, yaitu 28,0±5,9 dan pada kelompok plasebo didapatkan rerata *pain DETECT*, yaitu 27,1±4,3. Untuk efek samping dijumpai efek samping mual dengan 49 orang (86%) pasien dari keseluruhan pasien, efek samping penurunan berat badan sebanyak 47 orang (83%) pasien dari keseluruhan pasien, efek samping susah tidur didapatkan 32 orang (56%) dari keseluruhan pasien.

NRS pada T2 didapatkan derajat nyeri berat sebanyak 0 orang (0%), derajat nyeri sedang 44 orang (77%) dan 13 orang (23%)

**Tabel 2 Perbandingan nilai NRS antara Amitriptilin, Gabapentin, dan Plasebo**

Kelompok	Nilai P		
	T1	T2	T3
Gabapentin			
Plasebo	0,620	0,950	0,766
Amitriptilin			
Plasebo	0,637	0,265	0,201
Gabapentin			
Amitriptilin	0,668	0,426	0,317

Keterangan: uji Mann-Whitney

**Tabel 3 Perbandingan NRS, Pain DETECT, dan Efek Samping yang Dijumpai Setelah Pemberian Gabapentin dan Amitriptilin sebagai Adjuvan Analgetik Pasien Nyeri Kanker di Poli Nyeri RSUP H. Adam Malik Medan pada T0, T1, T2, T3**

T0	Kelompok				P
	Gabapentin	Amitriptilin	Plasebo	Total	
<b>NRS, n (%)</b>					0,165
Ringan	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	
Sedang	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	
Berat	20 (30)	18 (32)	19 (33)	57 (100)	
<i>Pain DETECT Mean(SD)</i>	30,5±1,2	29,5±5,7	29,4±5,3	29,4±5,3	0,45
<b>Keluhan awal n (%)</b>					
Mual	18 (32)	17 (30)	13 (29)	48 (84)	0,072
BB turun	16 (28)	17 (30)	14 (25)	47 (83)	0,628
Susah tidur	15 (26)	18 (32)	17 (30)	50 (98)	0,162
Mulut kering	2 (4)	1 (2)	0 (0)	3 (5)	0,125
Pusing	3 (5)	0 (0)	0 (0)	3 (5)	0,034
<b>T1</b>					
<b>NRS, n(%)</b>					
Ringan	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Sedang	19 (33)	15 (26)	15 (26,3)	49 (86)	0,152
Berat	1 (2)	3 (5)	4 (7)	8 (14)	
<i>Pain DETECT Mean(SD)</i>	27 (5)	28,0 (5,9)	27,1(4,2)	27,4(4,9)	0,453
<b>Keluhan awal, n (%)</b>					
Mual	16 (28)	16 (28)	17 (30)	49 (86)	0,162
BB turun	15 (26)	16 (28)	16 (28)	47 (83)	0,457
Susah tidur	9 (16)	10 (18)	13 (23)	32 (56)	0,157
Mulut kering	2 (4)	1 (2)	0 (0)	3 (5)	0,125
Pusing	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0,224
<b>T2</b>					
<b>NRS, n(%)</b>					
Ringan	5 (9)	3 (5)	5 (9)	13 (23)	0,937
Sedang	15 (26)	15 (26)	14 (25)	44 (77)	
Berat	0	0	0	0	
<i>Pain DETECT Mean(SD)</i>	23,6 (5,6)	25,4 (5,4)	25,3 (4)	24,7 (4)	0,476
<b>Keluhan awal, n (%)</b>					
Mual	4 (7)	0 (0)	1 (2)	5 (9)	0,100
BB turun	16 (28)	13 (23)	11 (19)	40 (70)	0,138
Susah tidur	4 (7)	5 (9)	3 (5)	12 (21)	0,762
Mulut kering	2 (4)	1 (2)	0 (0)	3 (5)	0,125

**Lanjutan Tabel 3**

T0	Kelompok			Total	P
	Gabapentin	Amitriptilin	Plasebo		
Pusing	0 (0)	2 (4)	0 (0)	2(4)	0,976
<b>T3</b>					
<b>NRS, n(%)</b>					
Ringan	6 (11)	6 (11)	4 (7)	16 (28)	0,548
Sedang	14 (25)	12 (21)	15 (26)	41 (72)	
Berat	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<i>Pain DETECT Mean(SD)</i>	18,7 (5,9)	20,5 (3,9)	24,3 (5,5)	21,6 (5,5)	0,004
<b>Keluhan awal, n (%)</b>					
Mual	9 (16)	5 (9)	6 (11)	20 (35)	0,172
BB turun	12 (21)	13 (21)	13 (23)	37 (65)	0,427
Susah tidur	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	0,238
Mulut kering	2 (4)	1 (2)	0 (0)	3 (5)	0,185
Pusing	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,906

Keterangan: korelasi Pearson dan uji ANOVA

derajat nyeri ringan. Kelompok gabapentin dengan NRS derajat nyeri berat 0 orang (0%), 15 orang (26%), dan derajat nyeri sedang 13 orang (23%). Pada kelompok plasebo terdapat 1 penambahan Na diklofenak, sedangkan *pain DETECT* didapatkan pada kelompok gabapentin dengan rerata 23,6 ±5,5, Amitriptilin 25,4±5,4 dan plasebo didapatkan rerata 25,3±4,1. Untuk efek samping mual 5 orang (9%), penurunan berat badan 40 orang (70%), mulut kering 3 orang (6%) dan susah tidur 12 orang (22%).

Distribusi NRS pada T3 didapatkan derajat nyeri berat 0 orang (0%), derajat nyeri sedang 41 orang (72%) dan 16 orang (28%) derajat

nyeri ringan. Kelompok plasebo terdapat 1 penambahan Na diklofenak. *Pain DETECT* didapatkan pada kelompok gabapentin dengan rerata 18,7±5,9, Amitriptilin didapatkan rerata 20,5±3,9 dan kelompok plasebo rerata 24,3±5,5. Efek samping dijumpai efek samping mual dengan 20 orang (35%), penurunan berat badan sebanyak 37 orang (65%), susah tidur didapatkan 1 orang (2%). (Tabel3).

### Pembahasan

Penulisan ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan derajat nyeri setelah pemberian gabapentin dan amitriptilin sebagai adjuvan

**Tabel 4 Perbandingan Nilai *Pain DETECT* pada Setiap Kelompok pada T3**

Pebandingan	CI 95%	Nilai P
Gabapentin dengan Plasebo	-9,2-(-2,07)	0,003
Amitriptilin dengan Plasebo	-6,8-(-0,8)	0,172
Gabapentin dengan Amitriptilin	-5,3-1,5	0,291

Keterangan: uji T Independen

analgetik pasien nyeri kanker di poli nyeri RSUP H. Adam Malik Medan, didapatkan karakteristik berupa 28 orang (49%) berjenis kelamin laki laki dan 29 orang (51%) perempuan. Penelitian yang dilakukan pada tahun 2018 ditemukan penderita kanker lebih banyak ditemukan pada pasien wanita dibanding dengan pria, mungkin dikarenakan ada hormon estrogen yang terdapat lebih banyak pada wanita, estrogen memiliki kaitan yang erat dengan kanker tiroid karena estrogen dapat mempercepat pertumbuhan sel kanker tiroid.<sup>9</sup>

Rerata usia pasien yang ikut dalam penelitian ini adalah 52,2 tahun, sementara untuk grup gabapentin, amitriptilin, dan plasebo adalah 52,2 tahun, 51,7 tahun, dan 52,1 tahun. Hal ini disebabkan oleh pada saat usia semakin tua akan semakin banyak fungsi dari tubuh manusia yang akan terganggu beberapa penyebab hal ini terjadi adalah instabilitas genomik yang mengakibatkan DNA manusia akan lebih mudah terangsang oleh mutasi gen seperti radiasi, proses apoptosis yang terganggu yang menyebabkan mudahnya sel kanker berkembang biak.<sup>10</sup>

Pada penilaian nyeri pada penelitian ini dengan menggunakan salah satunya NRS pada pasien penelitian ini di nilai NRS secara 4 waktu yaitu T0,T1,T2 dan T3. Dan di bandingkan antar grup pemberian analgetik adjuvan berupa Gabapentin, Amitriptilin, dan kontrol atau plasebo. Distribusi derajat nyeri pada T0 didapatkan 57 orang (100%) mengalami nyeri berat, pada T1 di dapatkan nyeri berat turun menjadi 8 orang (14%) pasien dan didapatkan nyeri sedang sebanyak 49 orang (86%). Pada T1 didapatkan 7 pasien mengalami nyeri berat sehingga perlu di tambahkan analgetik natrium Diklofenak, setelah pemberian tersebut pasien mengalami penurunan derajat nyeri. Pasien yang mendapatkan Gabapentin sebanyak 20 orang (35,1%), Amitriptilin 18 orang (31,6%) dan Plasebo sebanyak 19 orang (33,5%). Pada T2 tidak ditemukan nyeri berat, 44 orang (77,2%) mengalami nyeri sedang dan 13 orang (22,8%) mengalami nyeri ringan. Pada saat penilaian di T3 tidak ditemukan nyeri berat, 41 orang (71,9%)

mengalami nyeri sedang dan 16 orang (28,1%) mengalami nyeri sedang. Pada penelitian tahun 2013 yang meneliti Amitriptilin dengan Gabapentin dalam penanganan nyeri kanker neuropatik menyatakan bahwa Amitriptilin mempunyai efek menangani nyeri kanker neuropatik dengan cara memfasilitasi dari *descending inhibitory pathway* dan menghambat pengambilan ulang serotonin dan norepinefrin.<sup>8</sup> Penggunaan analgesik Gabapentin yang dikombinasikan dengan opioid, dibanding dengan opioid saja, dalam pengobatan nyeri kanker neuropatik. Oleh karena itu, penelitian ini memandu lebih lanjut pengobatan klinis nyeri kanker untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.<sup>9</sup>

Peneliti tahun 2017 yang menilai efektifitas Gabapentin, Amitriptilin, dan pregabalin pada nyeri pasien dengan kanker, di dalam penelitiannya disimpulkan bahwa Gabapentin lebih unggul sedikit di bandingkan kelompok pengobatan lainnya.<sup>11</sup>

Perbandingan NRS antara Gabapentin dengan Plasebo pada T1,T2,T3 dengan Uji Mann-Whitney didapatkan pada T1 dengan nilai P 0,620, T2 didapatkan nilai P 0,950 dan T3 didapatkan nilai P 0,766 (>0,05) yang artinya tidak ada perbedaan yang bermakna. Perbandingan antara efek Amitriptilin dengan Plasebo pada T1 dengan nilai P 0,637 (>0,05), T2 didapatkan nilai P 0,265 (>0,05) dan T3 didapatkan nilai P 0,201 (>0,05) yang artinya tidak ada perbedaan yang bermakna. Gabapentin dengan Amitriptilin pada T1 dengan nilai P 0,668 (>0,05, T2 didapatkan nilai P 0,426 (>0,05) dan T3 didapatkan nilai P 0,317 (>0,05) yang artinya tidak ada perbedaan yang bermakna.

Gabapentin banyak digunakan untuk nyeri neuropatik, Amitriptilin sebagai alternatif yang cocok pada pasien kanker, mengingat biaya rendah Amitriptilin, kepatuhan yang lebih baik pada penggunaannya. Meskipun jumlah pasien memiliki efek samping lebih banyak fungsi kelompok amitriptilin, tetapi mereka tidak cukup parah untuk menjamin penghentian pengobatan.<sup>7</sup> Penelitian pada tahun 2013 dikarenakan kedua amitriptilin dan gabapentin merupakan adjuvan analgetik



yang bekerja menghambat nyeri neuropatik, untuk amitriptilin dapat menimbulkan efek jika telah diberikan satu bulan.<sup>11,12</sup>

## Simpulan

Derajat nyeri setelah pemberian gabapentin dan amitriptilin sebagai adjuvan analgetik pasien nyeri kanker nyeri secara klinis lebih unggul dalam menurunkan derajat nyeri, namun tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik dibanding dengan plasebo. Pada penelitian ini didapatkan nilai pain DETECT pada penggunaan adjuvan analgetik gabapentin dan amitriptilin dibanding dengan plasebo secara klinis lebih unggul, namun tidak terdapat perbedaan pada T1 dan T2, namun pada T3 gabapentin berbeda dengan kelompok plasebo.

## Daftar Pustaka

1. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014;348:1-12.
2. Van den B, de Graeff A, Jongen JLM, Dijkstra D, Mostovaya I, Visers KC dkk. Diagnosis treatment of cancer pain. pharmacological treatment of pain in cancer patients: the role of adjuvant analgesics, a systematic review. *Pain Practice*. 2017;17(3):409-19.
3. Roberto A, Deandrea S, Greco MT, Corli O, Negri E, Pizzuto M, dkk. Prevalence of neuropathic pain in cancer patients: pooled estimates from a systematic review of published literature and results from a survey conducted in 50 Italian palliative care centers. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(6):1091.
4. Yoon SY, Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *Korean J Intern Med*. 2018;33(6):1058-69.
5. Gilron I. Treatment of neuropathic pain: antiepileptic and antidepressant drugs. Dalam: Raja SN, Sommer CL, penyunting. *Pain*. 2014 (15th World Congress on Pain). hlm. 225-37.
6. International Association for the Study of Pain. 2008-2009 Cancer Pain. (diunduh 23 Februari 2016) Tersedia dari: <http://www.iasp-pain.org/GlobalYear/CancerPain>.
7. Banerjee M, Pal S, Bhattacharya B, Gosh B, Mondal S, Basu J. A comparative study of efficacy and safety of gabapentin versus amitriptyline as coanalgesics in patients receiving opioid analgesics for neuropathic pain in malignancy. *Indian J Pharmacol*. 2013;45(4):334-8.
8. Bao H, Wu Z, Wang Q, Wang J, Zhang L, Meng L, dkk. The efficacy of gabapentin combined with opioids for neuropathic cancer pain: a meta-analysis. *Translational Cancer Research*. 2021;10(2):637-44.
9. Kim H, Lim H, Moon A. Sex differences in cancer: epidemiology, genetics and therapy. *Biomol Therapeutics*. 2018; 26(4):335-42.
10. Aunan JR, Cho WC, Soreide K. The biology of aging and cancer: a brief overview of shared and divergent molecular hallmarks. *Aging Dis*. 2017;8(5):628-42.
11. Serpell M. Neuropathic Pain Study Group. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2002;99(3):557-66.
12. Utami P, Ikawati I, Setyaningsih S. Perbandingan efek terapi gabapentin dan amitriptilin pada pasien stroke dengan nyeri neuropati. *Mutiara Medika*. 2013; 13(2):89-97.