

## Perbandingan Fluoksetin 20 Mg dengan Amitriptilin 12,5 Mg sebagai Adjuvan Kombinasi Parasetamol dan Morfin dalam Mengurangi Nyeri pada Pasien Kanker

Samawi Husein Ramud,<sup>1</sup> Tasrif Hamdi,<sup>1</sup> Christmas Gideon Bangun,<sup>1</sup> Yuki Yunanda<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

### Abstrak

Data WHO menunjukkan bahwa 30–40% pasien kanker mengalami nyeri sedang atau berat. Empat kelas obat antidepresan dapat dipakai dalam pengobatan nyeri neuropatik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan fluoksetin 20 mg dengan amitriptilin 12,5 mg sebagai *adjuvant* kombinasi parasetamol 1000 mg dalam mengurangi gejala nyeri pada pasien nyeri kanker. Penelitian dilaksanakan sejak Juli–September 2023 di klinik nyeri Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan. Penelitian ini adalah uji klinis acak tersamar. Sebanyak 40 subjek dibagi dalam 2 kelompok. Kelompok A (n=20) mendapat fluoksetin, morfin dan parasetamol, sedangkan kelompok B (n=20) mendapat amitriptilin, morfin dan parasetamol. Skor nyeri pada subjek diukur dengan menggunakan PainDETECT. Data dianalisis secara univariat dan bivariat. Data bivariat dianalisis dengan uji *Chi-Square*, *T-Test Independent*, *T-Test Paired* dan *Mann-Whitney*. Terdapat penurunan skor *numeric rating scale* dan PainDETECT yang signifikan antara sebelum dan setelah pemberian fluoksetin maupun amitriptilin dengan nilai  $p < 0,05$ . Kelompok fluoksetin maupun amitriptilin dapat menurunkan skor *numeric rating scale* dan PainDETECT secara statistik, akan tetapi tidak bermakna secara klinis.

**Kata Kunci :** *Amitriptyline*; *fluoksetin*; PainDETECT; WHO

## Comparison of Fluoxetine 20 mg and Amitriptyline 12.5 mg as Adjuvants to Paracetamol-Morphine Combination Therapy for Pain Relief in Cancer Patients

### Abstract

According to the World Health Organization (WHO), 30%–40% of cancer patients experience moderate to severe pain. Antidepressant drugs are commonly used as adjuvant therapies in the treatment of neuropathic pain, with four major classes available. This study aimed to compare the efficacy of fluoxetine 20 mg and amitriptyline 12.5 mg as adjuvants to paracetamol 1000 mg and morphine for pain management in cancer patients. This study was conducted at the pain clinic of Haji Adam Malik General Hospital, between July–September 2023. This study was a blinded, randomized clinical trial involving 40 subjects who were divided into two groups. Group A (n=20) received fluoxetine, morphine, and paracetamol, while Group B (n=20) received amitriptyline, morphine, and paracetamol. Pain scores were measured using the PainDETECT tool. Data analysis was conducted univariately and bivariately using the Chi-Square test, Independent T-Test, Paired T-Test, and Mann-Whitney test. A significant reduction in numeric rating scale (NRS) and PainDETECT scores was observed in both groups before and after treatment ( $p < 0.05$ ). In conclusion, both fluoxetine and amitriptyline effectively reduced pain scores based on NRS and PainDETECT measurements. However, the differences were statistically significant but not clinically significant, suggesting that both drugs can serve as adjuvants in the management of cancer pain with similar efficacy.

**Keywords:** *Amitriptyline*; cancer pain; fluoxetine; PainDETECT; WHO

**Korespondensi:** Samawi Husein Ramud, dr, M.Ked (An), Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan Indonesia. Jl. Bunga Lau No. 17 Kemenangan Tani Medan, Indonesia, E-mail: samawihusenramud@gmail.com

## Pendahuluan

Prevalensi penyakit kanker meningkat secara global, terutama di negara-negara berkembang. Negara-negara berpenghasilan rendah sampai menengah mencakup hampir 85% populasi dunia berkontribusi secara signifikan terhadap beban global berupa penyakit kanker. Asia, Afrika, dan Amerika latin secara keseluruhan menyumbang 50% pasien kanker di seluruh dunia, dengan lebih dari separuh kematian terkait kanker secara global terjadi di Asia saja. Kanker merupakan suatu gangguan kesehatan yang sebagian besar disertai gejala seperti nyeri fisik, gangguan psikologis, sosial, spiritual, dan emosional.<sup>1</sup>

Nyeri merupakan gejala utama yang paling sering membuat seseorang mencari pertolongan dokter dengan berbagai macam penyebab, seperti cedera akut dan kronis, iskemia miokard, perubahan degeneratif, dan keganasan.<sup>2</sup> Insiden nyeri kanker meningkat seiring dengan progresivitas penyakit. Menurut WHO, kira-kira 30%–40% pasien kanker mengalami nyeri sedang atau berat saat didiagnosis dan meningkat menjadi 60%–100% pada stadium lanjut dan stadium terminal. Nyeri terkait kanker merupakan masalah kesehatan yang serius di seluruh dunia. Faktanya, kanker adalah penyakit yang lazim dan mayoritas pasien kanker mengalami rasa sakit selama menderita kanker. Sebuah meta-analisis lebih dari lima puluh penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat menunjukkan bahwa lebih dari 50% pasien onkologi menderita nyeri terkait kanker, data serupa juga didapatkan dari Eropa dan Asia Timur.<sup>3</sup> Seiring dengan perjalanan penyakit yang semakin memberat, nyeri ini dapat menyebabkan gangguan kejiwaan dan penurunan kualitas hidup pasien. Nyeri kanker merupakan nyeri dengan patofisiologi yang kompleks, sehingga hampir seluruh subtipe nyeri dapat dirasakan oleh penderitanya.<sup>4</sup>

Nyeri neuropatik pada kanker dapat disebabkan oleh berbagai hal seperti infiltrasi tumor, metastasis tumor, efek samping prosedur diagnostik atau terapeutik, reaktivasi infeksi, atau sindrom paraneoplastik, sehingga

penderita kanker rentan mengalami nyeri ini. Dalam kesintasan yang dilakukan pada tahun 2016, ditemukan bahwa terdapat 31,2% pasien dengan nyeri kanker mengalami nyeri neuropatik.<sup>5</sup> Namun sayangnya nyeri ini kurang diperiksa secara khusus, padahal nyeri kanker neuropatik tidak efektif diobati dengan opioid saja yang merupakan obat utama pada nyeri kanker.<sup>6</sup> Penanganan nyeri kanker memerlukan ko-analgesik lain, seperti antikonvulsan dan antidepresan. Sementara keterlambatan dalam mendiagnosis dan pemberian obat dapat menurunkan kualitas hidup dari pasien, karena nyeri kanker neuropatik cenderung memiliki intensitas lebih tinggi dan durasi lebih lama dibanding dengan nyeri jenis lain.<sup>7</sup>

Empat kelas obat antidepresan telah dipelajari dapat dipakai dalam pengobatan nyeri neuropatik, yaitu antidepresan trisiklik (TCA), inhibitor serotonin dan norepinefrin selektif (SNRI), inhibitor *reuptake* serotonin selektif (SSRI), dan inhibitor monoamine oksidase (MAOI).<sup>8</sup> Meskipun antidepresan dapat digunakan sendiri, antidepresan sering digunakan dalam kombinasi dengan agen analgesik lain seperti opioid, yang diberikan pada pasien dengan nyeri sedang hingga berat. Sebagai agen adjuvan, mereka dapat meningkatkan nilai terapeutik opioid dengan mengurangi dosis yang dibutuhkan dan mengurangi efek samping.<sup>9</sup>

Inhibitor *reuptake* serotonin selektif citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoxamine, sertraline, dan paroxetine telah menjadi antidepresan yang paling populer karena profil efek sampingnya yang menguntungkan. Inhibitor *reuptake* serotonin selektif (SSRI) merupakan agen lini kedua dalam mengobati nyeri kronis karena tidak memiliki sifat analgesik yang signifikan jika diberikan dengan dosis tunggal.<sup>8</sup> Pada penelitian yang membandingkan fluoksetin 20 mg dengan plasebo dan membandingkan fluoksetin 20 mg dengan amitriptilin 25 mg pada pasien fibromyalgia didapatkan penurunan skor nyeri yang signifikan pada kelompok fluoksetin.<sup>10</sup> Pada penelitian lain yang membandingkan fluoksetin dengan

plasebo pada pasien kanker tahap lanjut didapatkan hasil penurunan gejala depresi, penurunan skor nyeri, toleransi fluoksetin yang baik dan meningkatnya kualitas hidup.<sup>11</sup>

Pada penelitian lain menggunakan fluoksetin 10 mg pada pasien prostatitis kronik dan pasien sindrom nyeri kronik pelvis, didapatkan hasil yang memuaskan dengan penurunan gejala nyeri dan menurunkan tingkat depresi sehingga meningkatkan kualitas hidup pasien.<sup>12</sup> Penelitian lain dengan hasil yang sama juga didapatkan hasil fluoksetin memiliki efek analgesik yang lebih baik daripada plasebo dalam mengobati gangguan nyeri somatoform persisten dan dianggap sebagai pengobatan yang aman, efek analgesik yang di hasilkan mungkin terkait dengan efek antidepresan dari fluoksetin.<sup>13</sup>

Keuntungan dari fluoksetin adalah aman dari overdosis, tolerabilitas obat yang baik, efek penyembuhan obat yang lama dan memiliki efek samping yang lebih sedikit, sedangkan kekurangannya adalah fluoksetin agen lini kedua dalam mengobati nyeri kronis karena tidak memiliki sifat analgesik yang signifikan jika diberikan dengan dosis tunggal.<sup>8,14</sup> Keuntungan dari amitriptilin adalah agen lini pertama untuk nyeri neuropatik sehingga memberikan efek anti nyeri yang sangat baik, sedangkan kekurangannya adalah amitriptilin memiliki efek samping antikolinergik yang paling nyata seperti mulut kering, penglihatan kabur, pengosongan lambung yang berkepanjangan, dan retensi urin. Efek samping pada jantung seperti takikardia, gelombang T mendatar atau inversi, dan perpanjangan interval PR, QRS, dan QT.<sup>15,2</sup>

Tujuan pada penelitian ini untuk mengetahui perbandingan skor nyeri dengan NRS dan PainDETECT antara kelompok fluoksetin 20 mg, parasetamol 1000 mg dan morfin 10 mg dengan kelompok amitriptilin 12,5 mg, parasetamol 1000 mg dan morfin 10 mg.

### Subjek dan Metode

Desain penelitian ini merupakan uji klinis acak

tersamar ganda. Penelitian ini dilaksanakan sejak Juli–September 2023 di klinik nyeri Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan. Populasi penelitian adalah seluruh pasien kanker rawat jalan di klinik nyeri Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan, dengan subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi sebagai berikut. Pasien usia 18–65 tahun, pasien kanker yang berobat di klinik nyeri, pasien kanker dengan pengobatan parasetamol dan morfin, pasien kanker dengan NRS lebih dari 4, sedangkan kriteria eksklusi sebagai berikut. Pasien yang memiliki kontraindikasi pemberian fluoksetin seperti riwayat penyakit hipertensi tidak terkontrol, penyakit hati (*class-pugh* b atau c), penyakit ginjal (AKI atau CKD), riwayat serangan jantung, penyakit *vascular*, pasien sedang hamil, penggunaan obat golongan *monoamine oxidase inhibitors* (selegiline, isocarboxzaid, fenelzin dan tranylcypromine), Obat golongan triptan (sumatriptan, rizatriptan, almotriptan, naratriptan, zolmitriptan, dan frovatriptan) SNRI (venlafaxine, desvenlafaxine, duloxetine, dan reboxetine), Pimozide dan Thioridazine, pasien nyeri yang bukan berasal dari nyeri kanker, pasien menolak dalam pemberian fluoksetin. Kriteria putus uji adalah pasien yang tidak bisa dihubungi, pasien putus obat dan terjadi reaksi alergi setelah pemberian obat yang diteliti.

Besar sampel ditentukan berdasarkan rumus analitik korelasi kategori tidak berpasangan, dan didapatkan total sampel pada penelitian ini adalah 40 sampel yang terbagi atas 2 kelompok. Kelompok A (n=20) pemberian fluoksetin 20 mg, parasetamol 1000 mg dan morfin 10 mg, kelompok B (n=20) pemberian amitriptilin 12,5 mg, parasetamol 1000 mg dan morfin 10 mg.

Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *non probability sampling* dengan *consecutive sampling*. Dimana semua subjek yang datang dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dimasukkan dalam penelitian. Sampel di acak dengan menggunakan komputer di website *randomizer.org*.

Penelitian ini sudah mendapat izin dari komisi etik penelitian bidang kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara dengan NO:604/KEPK/USU/2023. Pasien sebelumnya diberi penjelasan tentang tujuan, manfaat serta risiko dan hal yang terkait dengan penelitian. Kemudian diminta mengisi formulir kesediaan menjadi subjek penelitian (*informed consent*). Golongan Obat yang diberikan dalam penelitian ini adalah golongan obat yang sudah lazim diberikan kepada pasien kanker yang mengeluhkan nyeri. Bila terjadi efek samping obat maka pasien menelepon peneliti langsung, jika terjadi efek samping yang emergensi pasien diarahkan untuk datang langsung ke Instalasi Gawat Darurat (IGD).

Cara kerja pada penelitian ini, subjek dilakukan anamnesis dan pemeriksaan sesuai dengan SOP klinik nyeri setelah itu subjek mengisi kuesioner PainDETECT didampingi oleh relawan yang sudah terlatih. Subjek kelompok A diberikan fluoksetin 20 mg per 24 jam oral, Parasetamol 1000 mg per 8 jam oral dan MST 10 mg per 12 jam oral, sedangkan kelompok B diberikan amitriptilin 12,5 mg per 24 jam oral, parasetamol 1000 mg per 8 jam oral dan MST 10 mg per 12 jam oral. Sebelumnya obat fluoksetin dan amitriptilin sudah di samarkan dengan cara di haluskan dan di isi ke dalam kapsul yang tidak transparan. Subjek di edukasi untuk datang 4 minggu lagi untuk di lakukan evaluasi dengan mengisi kuesioner PainDETECT dan wawancara kembali tentang keluhan penggunaan obat yang diberikan.

Pada kuesioner PainDETECT terbagi atas 2 penilaian, yaitu penilaian kuantitas nyeri yang diukur dengan NRS dan penilaian kualitas nyeri yang diukur dengan PainDETECT. Skor NRS terdiri dari skala 0–10, nyeri ringan pada skala 1–3, nyeri sedang pada skala 4–6 dan nyeri berat pada skala 7–10. Skor PainDETECT terdiri dari skala 0–38, skala 0–12 diartikan kemungkinan kecil nyeri neuropatik, skala 13–18 diartikan ambigu yang dapat ditemui komponen nyeri neuropatik, sedangkan skala 19–38 diartikan kemungkinan besar nyeri neuropatik terlibat, semakin tinggi skala yang didapat semakin tinggi skala nyeri neuropatik

yang dirasakan.

Data kemudian dicatat pada masing-masing grup eksperimental. Data dilakukan analisis dan diuji dengan perangkat lunak SPSS. Data dianalisis dengan univariat dan bivariat. Data bivariat di analisis dengan Chi-Square test, Kolmogorov-Smirnov, Independent sampel T-Test, Mann-Whitney, Paired sampel T-Test dan Wilcoxon.

## Hasil

Data demografik pada kelompok yang mendapat pemberian fluoksetin 20 mg dibandingkan kelompok yang mendapatkan amitriptilin 12,5 mg. Data demografik yang dibandingkan yaitu usia, jenis kelamin, durasi nyeri, riwayat operasi, jenis kanker dan stadium kanker tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok ( $P > 0,05$ ; tabel 1). Kesimpulan analisis karakteristik antara kedua kelompok perlakuan adalah homogen.

Pada penelitian ini didapatkan penurunan skor nyeri dengan penggunaan skor NRS maupun PainDETECT yang signifikan secara statistik antara sebelum dan setelah pemberian fluoksetin maupun amitriptilin ( $p < 0,05$ ; tabel 2 dan 3), akan tetapi tidak terdapat perbedaan skor nyeri yang bermakna antara kelompok fluoksetin dan kelompok amitriptilin setelah perlakuan ( $p > 0,05$ ; tabel 2 dan 3). Penurunan skor NRS pada kelompok fluoksetin dari 6,1 ke 5,8 sedangkan pada kelompok amitriptilin 6 ke 5,6. Penurunan skor PainDETECT pada kelompok fluoksetin dari 18,7 ke 18,1, pada amitriptilin 18,2 ke 17,2. Pada penelitian ini keluhan tentang efek samping pada kelompok amitriptilin lebih banyak dijumpai dibanding dengan kelompok fluoksetin. Jika ditelaah lebih dalam, pada kelompok amitriptilin dijumpai keluhan mual, muntah dan konstipasi lebih banyak, sedangkan kelompok fluoksetin dijumpai keluhan nyeri kepala lebih banyak, namun tidak didapatkan perbedaan efek samping yang signifikan diantara kedua kelompok ( $p > 0,05$ ; tabel 4)

## Pembahasan

Karakteristik subjek antara kedua kelompok pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ) sehingga kedua kelompok dianggap homogen dan layak untuk dibandingkan.

Pada penelitian ini terdapat penurunan skor nyeri dengan penggunaan skor NRS maupun PainDETECT yang signifikan secara statistik antara sebelum dan setelah pemberian fluoksetin maupun amitriptilin dengan nilai  $p < 0,05$ , akan tetapi tidak terdapat perbedaan skor nyeri yang bermakna antara kelompok

**Tabel 1 Data Demografik Sampel Penelitian**

Karakteristik	Kelompok		Nilai p
	Fluoksetin (n=20)	Amitriptilin (n=20)	
Usia (tahun), <i>mean</i> (SD)	43,3(9,3)	49,7(11,8)	0,065 <sup>a</sup>
Jenis kelamin, n (%)			
Laki-laki	9(45%)	11(55%)	0,092 <sup>b</sup>
Perempuan	11(55%)	9(45%)	
Durasi nyeri, n (%)			
<1 tahun	8(40%)	4(25%)	1,000 <sup>c</sup>
1-2 tahun	6(30%)	11(55%)	
>2 tahun	6(30%)	4(20%)	
Riwayat operasi, n (%)			
Ya	9(45%)	10(50%)	1,000 <sup>b</sup>
Tidak	11(55%)	10(50%)	
Jenis kanker, n (%)			
Adenocarcinoma (paru, rekti, bulli, mammae, serviks)	6(30%)	15(75%)	
Alveolar soft part sarcoma	1(5%)	0(0%)	
Carcinoma mamaliae recurrent	1(5%)	0(0%)	
Follicular neoplasma (mamae)	1(5%)	0(0%)	
High grade serous of ovary	1(5%)	0(0%)	
Hight grade infiltrating urothelial Ca	1(5%)	0(0%)	
Invasive breast carcinoma	4(20%)	0(0%)	
Maligna carcinoma	2(10%)	0(0%)	
Rhabdomyosarcma	1(5%)	0(0%)	
Squamous cell carcinoma	2(10%)	1(5%)	
Non keratinizing squamous cell Ca	0(0%)	4(20%)	
Stadium Kanker, n (%)			
Stadium 1	3(15%)	2(10%)	0,978 <sup>c</sup>
Stadium 2	10(50%)	8(40%)	
Stadium 3	2(10%)	4(20%)	
Stadium 4	5(25%)	6(30%)	

Keterangan: a) *Independent Samples T-Test*, b) *Chi-Square*, c) *Kolmogorov-Smirnov*

**Tabel 2 Perbandingan NRS pada Pemberian Fluoksetin dan Amitriptilin sebagai Adjuvant Kombinasi Parasetamol dan Morfin**

PainDETECT	Kelompok		Nilai p
	Fluoksetin (n=20)	Amitriptilin (n=20)	
NRS (T0), mean (SD)	6,1(1,4)	6(1,1)	0,070 <sup>a</sup>
NRS (T1), mean (SD)	5,8(1,2)	5,6(1,2)	0,001 <sup>*b</sup>
Nilai p	0,034 <sup>*c</sup>	0,001 <sup>*d</sup>	

Keterangan: a) *Mann-Whitney*, b) *Independent Samples T-Test*, c) *Paired Sample T-Test*, d) *Wilcoxon*. T0 = Nilai awal sebelum perlakuan ; T1 = 4 minggu setelah perlakuan

fluoksetin dan kelompok amitriptilin setelah perlakuan dengan nilai  $p > 0,05$ . Penurunan skor rerata NRS pada kelompok fluoksetin dari 6,1 ke 5,8 sedangkan pada kelompok amitriptilin 6 ke 5,6. Penurunan skor

PainDETECT pada kelompok fluoksetin dari 18,7 ke 18,1 sedangkan pada kelompok amitriptilin 18,2 ke 17,2. Hasil ini dapat di jelaskan bahwa penurunan skor nyeri dengan NRS dan PainDETECT yang minimal tidak

**Tabel 3 Perbandingan PainDETECT pada Pemberian Fluoksetin dan Amitriptilin sebagai Adjuvant Kombinasi Parasetamol dan Morfin**

PainDETECT	Kelompok		Nilai-p
	Fluoksetin (n=20)	Amitriptilin (n=20)	
PainDETECT (T0), mean (SD)	18,7 (3,8)	18,2 (3,8)	0,679 <sup>a</sup>
PainDETECT (T1), mean (SD)	18,1 (3,2)	17,2 (3,2)	0,785 <sup>b</sup>
Nilai p	0,045 <sup>*c</sup>	0,011 <sup>*d</sup>	

Keterangan: a) *Independent Samples T-Test*, b) *Mann-Whitney*, c) *Paired Sample T-Test*, d) *Wilcoxon*. T0 = Nilai awal sebelum perlakuan ; T1 = 4 minggu setelah perlakuan

**Tabel 4 Perbandingan Efek Samping Kelompok Fluoksetin dan Amitriptilin sebagai Adjuvant Kombinasi Parasetamol dan Morfin**

Efek samping	Kelompok		Nilai p
	Fluoksetin (n=20)	Amitriptilin (n=20)	
Mual muntah	5 (25%)	8 (40%)	0,618
Konstipasi	4 (20%)	7 (35%)	
Mulut kering	-	-	
Kelelahan	-	-	
Nyeri kepala	4 (20%)	2 (10%)	
Pusing	-	-	
Gangguan tidur	-	-	
Berdebar	-	-	

Keterangan: *Chi-Square*

bermakna secara klinis dikarenakan rerata penurunan skor nyeri masih dalam kategori nyeri sedang. Menurut studi bahwasannya penurunan analgesia yang adekuat secara klinis jika skor nyeri mengalami penurunan skor di bawah 4 (nyeri ringan) pada skala 0–10 atau nyeri yang dirasakan pasien berkurang 50%, hal ini berkaitan dengan kepuasan pasien dan peningkatan kualitas hidup pasien.<sup>17</sup> Pada penelitian ini kedua obat tidak memberikan efek klinis terhadap nyeri disebabkan karena penggunaan dosis yang tetap yaitu dosis fluoksetin 20 mg/hari dan amitriptilin 12,5 mg/hari, sedangkan pada penelitian lain menggunakan rentang dosis yang lebih besar, dosis fluoksetin diberikan 20–40 mg/hari dan dosis amitriptilin menggunakan dosis 12,5 mg-150/hari, akan tetapi penggunaan dosis yang lebih besar menimbulkan efek samping yang lebih banyak.<sup>16</sup>

SSRI (Citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, sertraline, dan paroxetine) telah menjadi antidepresan paling populer karena profil efek sampingnya yang baik, namun lebih berguna sebagai obat lini kedua pada tatalaksana nyeri neuropatik karena mereka tidak memiliki sifat analgesik yang signifikan. Obat antidepresan yang bekerja dalam menghambat *reuptake* inhibitor satu neurotransmitter saja seperti SSRI kurang efektif dalam tatalaksana nyeri kronis, dibutuhkan obat yang bekerja lebih dari satu *reuptake* inhibitor neurotransmitter seperti serotonin-norepinephrine (SNRI) atau dopamin-norepinephrine (DNRI) lebih efektif dalam tatalaksana nyeri kronis dan merupakan lini pertama dalam tatalaksana nyeri kronis.<sup>8</sup>

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang membandingkan desipramine, amitriptilin dan fluoksetin pada pasien neuropati diabetikum, didapatkan hasil bahwa fluoksetin tidak lebih efektif dalam mengurangi nyeri jika dibanding dengan plasebo.<sup>16</sup> Pada penelitian lainnya didapatkan yang lebih baik jika fluoksetin dikombinasikan dengan amitriptilin, didapatkan penurunan skor nyeri pada pasien fibromyalgia.<sup>10</sup>

## Simpulan

Pemberian amitriptilin maupun fluoksetin sebagai adjuvant parasetamol dan morfin terbukti dapat menurunkan skor nyeri dengan alat NRS dan PainDETECT meskipun penurunan skor nyeri didapatkan hasil yang minimal. Keluhan tentang efek samping setelah pemberian amitriptilin didapatkan lebih banyak dibandingkan dengan pemberian fluoksetin.

## Daftar Pustaka

1. Li Z, Aninditha T, Griene B, Francis J, Renato P, Serrie A, dkk. Burden of cancer pain in developing countries: a narrative literature review. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2018;(10):675–191. doi:10.2147/CEOR.S181192
2. Butterworth J, Mackey D, Wasnick J. *Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology, 7th Edition.* Vol 10.; 2022.
3. Hamieh NM, Akel R, Anouti B, Traboulsi C, Makki I, Hamieh L, dkk. Cancer-related pain: prevalence, severity and management in a tertiary care center in the middle east. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(3):769–75. DOI:10.22034/APJP.2018.19.3.769
4. Aninditha T, Andriani R MR. JPPI. *Buku Ajar Neuroonkologi.* (Aninditha T, Andriani R MR, ed.). Penerbit Kedokteran Indonesia; 2019.
5. Roberto A, Deandrea S, Greco M, 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):1091–102. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.336.
6. Couceiro TC de M, Lima LC, Coutinho Júnior MP, Mello PF da LS de O, Ferreira TMML, Firmino ALP, dkk. Prevalence of neuropathic pain in patients with cancer. *Br J Pain.* 2018;1(3):231–5. DOI: 10.5935/2595-0118.20180045.

7. Yoon SY, Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *Korean J Intern Med.* 2018;33(6):1058–69. DOI: 10.3904/kjim.2018.162.
8. Bonica JJ. *Bonica's Management of Pain.* Fifth Edit. (Ballantyne JC, Fishman SM, Rathmell JP, eds.). Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
9. Suwondo FbS, Meliala L, Sudadi. *Buku Ajar Nyeri.* (Suwondo BS, Meliala L, Sudadi, eds.). Perkumpulan Nyeri Indonesia (Indonesia Pain Society); 2017.
10. Pereira CdS, Cruz JN, Ferreira MKM, Baia-da-Silva DC, Fontes-Junior EA, Lima RR. Global research trends and hotspots analysis of the scientific production of amitriptyline: a bibliometric approach. *Pharmaceuticals.* 2023; 16(7):1047. DOI: 10.3390/ph16071047.
11. Ahmed E. Antidepressants in patients with advanced cancer: when they're warranted and how to choose therapy. *Oncology (Williston Park).* 2019;33(2):62–8.
12. Zhang J, Liang C, Shang X, Li H. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a disease or symptom? current perspectives on diagnosis, treatment, and prognosis. *Am J Mens Health.* 2020;14(1):1557988320903200. DOI:10.1177/1557988320903200.
13. Hilda Onuțu A, Sebastian Dîrzu D, Petrișor C. Serotonin reuptake inhibitors and their role in chronic pain management [Internet]. *Serotonin.* IntechOpen; 2019.
14. Bertram G, Katzung M, Masters SB, Trevor AJ, eds. *Basic & Clinical Pharmacology.* 14th ed. Mc Graw Hill; 2018.
15. Putra I, Anwar Y, Surbakti KP. Comparative Analgesic Effects of Amitriptyline, Gabapentin, and Pregabalin in Diabetic Neuropathy and trigeminal Neuralgia. *Neurona.* 2018;35(2):109–115.
16. Lussier D, Beaulieu P. *Oxford American Pain Library.* Adjuvant Analgesics. New York. Oxford University Press; 2015
17. Lee SR, Hong H, Choi M, Yoon JY. Nursing staff factors influencing pain management in the emergency department: Both quantity and quality matter. *Int Emerg Nurs.* 2021;58:101034. DOI: 10.1016/j.ienj.2021.101034.