**PERBANDINGAN FLUOKSETIN 20 MG DENGAN AMITRIPTILIN 12,5 MG SEBAGAI ADJUVAN KOMBINASI PARASETAMOL DAN MORFIN DALAM MENGURANGI NYERI PADA PASIEN**

**NYERI KANKER**

Samawi Husein Ramud1, Tasrif Hamdi2,Chrismas Gideon Bangun3, Yuki Yunanda4

1Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik, Medan, Indonesia

2,3Program Studi/ Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik, Medan, Indonesia

4Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

**ABSTRAK**

**Latar Belakang**: Nyeri kanker adalah salah satu komplikasi yang sering ditemukan pada pasien dengan kanker, yaitu 30-50% dan meningkat hingga 70%-90% pada kanker tahap lanjut. Insiden nyeri kanker meningkat seiring dengan progresifitas penyakit. Menurut WHO, kira kira 30%-40 % pasien kanker mengalami nyeri sedang atau berat saat didignosa dan meningkat menjadi 60% - 100% pada stadium lanjut dan stadium terminal. Empat kelas obat antidepresan telah dipelajari dapat dipakai dalam pengobatan nyeri neuropatik, yaitu antidepresan trisiklik (TCA), inhibitor reuptake serotonin dan norepinefrin selektif (SNRI), inhibitor reuptake serotonin selektif (SSRI), dan inhibitor monoamine oksidase (MAOI).

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan fluoksetin 20 mg per 24 jam oral dengan amitriptilin 12,5 mg per 24 jam oral sebagai adjuvant kombinasi parasetamol 1000 mg per 8 jam oral dan morfin 10 mg per 12 jam oral dalam mengurangi gejala nyeri pada pasien nyeri kanker di klinik nyeri RSUP Haji Adam Malik Medan.

**Metode**: Penelitian ini merupakan uji klinis acak tersamar. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juli-September 2023. Sebanyak 40 subjek penelitian yang menjalani endoskopi gastrointestinal dibagi dalam 2 kelompok. Kelompok A (n=20) diberikan fluoksetin, morfin dan parasetamol, sedangkan kelompok B (n=20) diberikan 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*.

**Hasil:** Terdapat penurunan skor nyeri dengan penggunaan skor NRS maupun PainDETECT yang signifikan antara sebelum dan setelah pemberian fluoksetin maupun amitriptilin dengan nilai p<0,05. Tidak terdapat perbedaan hasil selisih skor NRS dan PainDETECT antara sebelum dengan sesudah perlakuan pada pemberian fluoksetin dan amitriptilin dengan nilai p>0,05.

**Kesimpulan**: Kelompok fluoksetin maupun amitriptilin sama-sama dapat menurunkan skor nyeri dengan menggunakan NRS dan PainDETECT secara statistik, akan tetapi tidak bermakna secara klinis karena target penurunan skor yaitu kurang dari 4 pada skala 0-10 atau penurunan 50% nyeri.

**Kata Kunci** : Amitriptyline, Fluoxetine, NRS, PainDETECT, WHO

**COMPARISON OF FLUOXETINE 20 MG WITH AMITRIPTYLINE 12.5 MG AS AN ADJUVANT FOR A COMBINATION OF PARACETAMOL AND MORPHINE IN REDUCING PAIN IN CANCER PAIN PATIENTS**

**ABSTRACT**

**Background,:** Cancer pain is one of the complications that is often found in patients with cancer, namely 30-50% and increases to 70%-90% in advanced cancer. The incidence of cancer pain increases as the disease progresses. According to WHO, approximately 30% - 40% of cancer patients experience moderate or severe pain at diagnosis and this increases to 60% - 100% in the advanced and terminal stages. Four classes of antidepressant drugs have been studied for use in the treatment of neuropathic pain, namely tricyclic antidepressants (TCAs), selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), and monoamine oxidase inhibitors (MAOIs).

**Objective**: This study aims to determine the comparison of fluoxetine 20 mg per 24 hours orally with amitriptyline 12.5 mg per 24 hours orally as an adjuvant combination of paracetamol 1000 mg per 8 hours orally and morphine 10 mg per 12 hours orally in reducing pain symptoms in pain patients cancer at the pain clinic of Haji Adam Malik General Hospital, Medan.

**Methods**: This study was a randomized blinded clinical trial. This research was carried out in July-September 2023. A total of 40 research subjects who underwent gastrointestinal endoscopy were divided into 2 groups. Group A (n=20) was given fluoxetine, morphine and paracetamol, while group B (n=20) was given amitriptyline, morphine and paracetamol. The pain scores in the subjects were measured using PainDETECT. Data were analyzed univariately and bivariately. Bivariate data were analyzed by Chi-Square test, Independent T-Test, Paired T-Test and Mann-Whitney.

**Results**: There was a significant decrease in pain scores using the NRS and PainDETECT scores between before and after administration of fluoxetine and amitriptyline with a p value <0.05. There was no difference in the results of the NRS and PainDETECT scores between before and after treatment when administering fluoxetine and amitriptyline with a p value >0.05.

**Conclusion**: Both the fluoxetine and amitriptyline groups were able to reduce pain scores using NRS and PainDETECT statistically, but this was not clinically significant because the target score reduction was less than 4 on a scale of 0-10 or a 50% reduction in pain.

**Keyword** : Amitriptyline, Fluoxetine, NRS, PainDETECT, WHO

**PENDAHULUAN**

Prevalensi penyakit tidak menular berupa kanker telah meningkat secara global, terutama di negara-negara berkembang. Negara-negara berpenghasilan rendah sampai menengah mencakup hampir 85% populasi dunia dan berkontribusi secara signifikan terhadap beban global berupa penyakit kanker. Asia, Afrika, dan Amerika Latin secara keseluruhan menyubang 50% pasien kanker di seluruh dunia, dengan lebih dari separuh kematian terkait kanker secara global terjadi di Asia saja. Kanker merupakan suatu kondisi kesehatan yang banyak di rasakan gejala seperti nyeri secara fisik, psikologis, sosial, spiritual, dan emosional.1

Nyeri merupakan gejala utama yang paling sering membuat seseorang mencari pertolongan dokter dengan berbagai macam penyebab, seperti cidera akut dan kronis, iskemia miokard, perubahan degeneratif dan keganasan.2 Insiden nyeri kanker meningkat seiring dengan progresifitas penyakit. Menurut WHO, kira kira 30% - 40 % pasien kanker mengalami nyeri sedang atau berat saat didignosa 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, dengan data serupa muncul dari Eropa dan Asia Timur.3 Seiring dengan perjalanan penyakit yang semakin memberat, nyeri ini dapat menyebabkan gangguan kejiwaan dan penurunan kualitas hidup pasien. Nyeri kanker merupakan nyeri dengan patofsiologi yang kompleks, sehingga hampir seluruh subtipe nyeri dapat dirasakan oleh penderitanya.4

Nyeri neuropatik pada kanker dapat disebabkan oleh berbagai hal seperti infltrasi 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 Roberto dkk pada tahun 2016,5 ditemukan bahwa terdapat 31,2% pasien dengan nyeri kanker mengalami nyeri neuropatik. 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**.**6Diperlukan ko-analgesik lain, seperti antikonvulsan dan antidepresan dalam penanganannya. 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 dibandingkan nyeri jenis lain.7

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

SSRI (yang tersedia di Amerika Serikat termasuk citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoxamine, sertraline, dan paroxetine) telah menjadi antidepresan yang paling populer karena profil efek sampingnya yang menguntungkan. SSRI merupakan agen lini kedua dalam mengobati nyeri kronis karena tidak memiliki sifat analgesik yang signifikan jika diberikan dengan dosis tunggal.8 Pada penelitian yang dilakukan oleh Arnold dan Goldenberg membandingkan fluoksetin 20 mg dengan placebo dan membandingkan fluoksetin 20 mg dengan amitriptilin 25 mg pada pasien fibromyalgia didapatkan penurunan skor nyeri yang signifikan pada kelompok fluoksetin.10,11 Fisch et al meneliti tentang perbandingan fluoksetin dengan placebo pada pasien kanker tahap lanjut didapatkan hasil penurunan gejala depresi, penurunan skor nyeri, toleransi fluoksetin yang baik dan meningkatnya kualitas hidup.12

Pada penelitian lain oleh Xian et al dengan 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.13 Penelitian lain dengan hasil yang sama juga dilakukan oleh Luo et al di dapatkan hasil fluoxetine 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.14

**METODE**

Penelitian ini merupakan uji klinis acak tersamar ganda. Penlitian ini dilaksanakan sejak Juli sampai September 2023 di klinik nyeri Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan. Total sampel pada penelitian ini 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. Subjek penelitian di ukur pada hari pertama (T0) datang ke klinik nyeri dan minggu ke empat (T1) setelah pemberian obat. Alat pengukuran nyeri menggunakan NRS dan PainDETECT. Data di analisis dengan univariat dan bivariat. Data bivariate di analisis dengan Chi-Square test, Kolmogorov-Smirnov, Independent sampel T-Test, Mann-Whitney, Paired sampel T-Test dan Wilcoxon.

**HASIL**

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 dengan nilai p<0,05, akan tetapi penurunan rerata skor NRS dan PainDETECT pada kelompok fluoksetin dan amitriptilin tidak bermakna secara klinis yang dibuktikan dengan penurunan skor yang minimal. Penurunan skor NRS pada fluoksetin dari 6,1 ke 5,8, pada amitriptilin 6 ke 5,6, penurunan skor PainDETECT pada fluoksetin dari 18,7 ke 18,1, pada amitriptilin 18,2 ke 17,2**.** Pada penelitian ini keluhan tentang efek samping setelah pemberian amitriptilin lebih banyak dijumpai dibandingkan dengan pemberian 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.

**Table 1**. Karakteristik Sampel

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Karakteristik | Perlakuan | | Nilai-p |
| Fluoksetin  (n=20) | Amitriptilin  (n=20) |
| Usia (tahun), Mean (SD) | 43,3 (9,3) | 49,7 (11,8) | 0,065a |
| Jenis Kelamin, n (%) |  |  | 0,092b |
| Laki-laki  Perempuan | 9 (45%)  11 (55%) | 11 (55%)  9 (45%) |
| Durasi nyeri, n (%) |  |  |  |
| < 1 Tahun  1-2 Tahun  > 2 Tahun | 8 (40%)  6 (30%)  6 (30%) | 4 (25%)  11 (55%)  4 (20%) | 1,000c |
| Riwayat Operasi, n (%) |  |  |  |
| Ya  Tidak | 9 (45%)  11 (55%) | 10 (50%)  10 (50%) | 1,000b |
| Jenis Kanker, n (%) |  |  |  |
| Adenocarsinoma (paru, rekti, bulli, mamae, serviks)  Alveolar soft part sarcoma  Carsinoma mamaliae recurrent  Follicular neoplasma (mamae)  High grade serous of ovary  Hight grade infiltating urothelial Ca  Invasive breast carcinoma  Maligna Carsinoma  Rhabdomyosarcma  Squamous Cell Carcinoma  Non Keratinizing Squamous Cell Ca | 6 (30%)  1 (5%)  1 (5%)  1 (5%)  1 (5%)  1 (5%)  4 (20%)  2 (10%)  1 (5%)  2 (10%)  0 (0%) | 15 (75%)  0 (0%)  0 (0%)  0 (0%)  0 (0%)  0 (0%)  0 (0%)  0 (0%)  0 (0%)  1 (5%)  4 (20%) |  |
| Stadium Kanker, n (%) |  |  |  |
| Stadium 1  Stadium 2  Stadium 3  Stadium 4 | 3 (15%)  10 (50%)  2 (10%)  5 (25%) | 2 (10%)  8 (40%)  4 (20%)  6 (30%) | 0,978c |

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

**Table 2**. Perbandingan NRS pada pemberian fluoksetin dan amitriptilin sebagai adjuvant kombinasi parasetamol dan morfin

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Kelompok | Fluoksetin  (n=20) | Amitriptilin  (n=20) | Nilai-p |
| Mean (SD) | Mean (SD) |
| NRS (T0) | 6,1 (1,4) | 6 (1,1) | 0,070a |
| NRS (T1) | 5,8 (1,2) | 5,6 (1,2) | 0,001\*b |
| Nilai-p | 0,034\*c | 0,001\*d |  |

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

**Table 3**. Perbandingan PainDETECT pada pemberian fluoksetin dan amitriptilin sebagai adjuvant kombinasi parasetamol dan morfin

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

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

**Table 4**. Perbandingan efek samping setelah pemberian fluoksetin dan amitriptilin sebagai adjuvant kombinasi parasetamol dan morfin

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Efek samping | Fluoksetin | Amitriptilin | Nilai-p |
| (n=20) | (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 | - | - |

*Chi-Square*

**PEMBAHASAN**

Karakteristik pada penelitian ini dapat di simpulkan bahwa karakteristik antara kedua kelompok perlakuan adalah homogen dengan P-Value > 0,05 di seluruh karakteristik. Karakteristik sampel ini serupa dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Max et al dan Lesley et al, dimana karakteristik umur, jenis kelamin dan durasi nyeri tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok (P>0,05).10,15

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 penurunan rerata skor NRS dan PainDETECT pada kelompok fluoksetin dan amitriptilin tidak bermakna secara klinis yang dibuktikan dengan penurunan skor yang minimal. Penurunan skor NRS pada fluoksetin dari 6,1 ke 5,8, pada amitriptilin 6 ke 5,6, penurunan skor PainDETECT pada fluoksetin dari 18,7 ke 18,1, pada amitriptilin 18,2 ke 17,2. Menurut studi bahwasannya penurunan analgesia yang adekuat jika skor nyeri mengalami penurunan skor di bawah 4 pada skala 0-10 atau nyeri yang dirasakan pasien berkurang 50%, hal ini berkaitan tentang kepuasan pasien dan peningkatan kualitas hidup pasien.16 Pada penelitian ini menggunakan dosis fluoksetin 20 mg dan amitriptilin 12,5 mg, 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.15

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh Max et al dengan membandingkan despipramine, amitriptilin dan fluoksetin pada pasien neuropati diabetikum, di dapatkan hasil yang signifikan pada kelompok despiramine dan amitriptilin, dan tidak di dapatkan hasil yang signifikan pada kelompok fluoksetin dibandingkan placebo.15 Hasil serupa pada penelitian lain oleh Goldernberg et al yang membandingkan fluoksetin dan amitriptilin pada pasien fibromyalgia dengan hasil yang efektif terhadap penurunan nyeri, dan hasil yang lebih bagus jika terapi di kombinasikan.11 Mekanisme kerja SSRI pada nyeri berdasarkan teori tradisional bahwa obat antidepresan bekerja dengan mempengaruhi neurotransmiter otak tertentu.17

Serotonin (5-HT) adalah salah satu neurotransmitter yang membawa sinyal antar neuron. Teori monoamine menjelaskan bagaimana SSRI dan antidepresan lainnya bekerja pada tingkat sinaptik dengan menghambat reuptake satu atau beberapa neurotransmiter, sehingga menyebabkan peningkatan mediator ekstraseluler.18 Terlepas dari ketidakseimbangan neurotransmiter monoamine, teori inflamasi mengklaim peningkatan kadar mediator proinflamasi serum pada pasien depresi.18 Karena peradangan adalah penyebab umum nyeri akut dan beberapa jenis nyeri kronis, mediator proinflamasi memainkan peran utama dalam memulai nosisepsi dan sensitisasi perifer.19 Studi eksperimental in vitro dan in vivo menunjukkan bahwa SSRI dapat menghambat pelepasan TNF-α, interferon γ, interleukin 1β, dan superoksida radikal bebas.19,20 Mungkin salah satu hubungan humoral yang paling masuk akal antara kondisi nyeri kronis dan depresi adalah peradangan. Jika SSRI memiliki sifat anti-inflamasi dan anti-oksidatif intrinsik dan dapat memodulasi proses inflamasi, maka SSRI dapat dipakai untuk manajemen nyeri kronis. Efek antihyperalgesic intrinsik pada SSRI yang dilakukan pada model hewan baru-baru ini di teliti dengan hasil didapatkan penurunan nyeri neuropatik.21–24

Amitriptilin merupakan suatu agen kelas TCA yang berfungsi untuk mencegah re-uptake (atau pengambilan kembali) dari neurotransmiter serotonin dan norepinefrin. Amitriptilin juga meningkatkan potensi neurotransmisi noradrenergik dan serotonergik dengan memblokade transporter serontonin dan norepinefrin (SERT dan NET) pada sisi terminal presinaptik. Namun, penggunaan amitriptilin jangka panjang dapat menyebabkan terjadinya “desensitisisasi” dari autoreseptor presinaptik. Di sisi lain, telah terdapat beberapa bukti ilmiah yang menyatakan amitriptilin sebagai salah satu medikasi pilihan untuk mengatasi nyeri neuropatik, terutama melalui intervensinya terhadap reseptor NMDA (N-methyl-D-aspartate) atau reseptor glutamat, sehingga terjadi desensitisasi kanal kalsium yang akan mencegah terjadinya pelepasan neurotransmitter eksitatorik seperti halnya pada GABA. Blokade dari NMDA sendiri dilaporkan memiliki hubungan yang linear terhadap reduksi nyeri neuropatik, sehingga penggunaan amitriptilin sebagai analgesik pada tipe nyeri tersebut dapat dirasionalisasi secara klinis.25,26

Pada penelitian ini keluhan tentang efek samping setelah pemberian amitriptilin lebih banyak dijumpai dibandingkan dengan pemberian 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. Hal ini sesuai dengan penelitian Max et al didapatkan keluhan subjek penelitan pada pemberian fluoksetin lehih sedikit dibandingkan dengan pemberian amitriptilin.15 Efek samping yang paling umum dari fluoksetin adalah mual, anoreksia, insomnia, disfungsi seksual, agitasi, dan kegelisahan neuromuskuler, yang mungkin menyerupai akatisia. Penekanan nafsu makan yang terkait dengan terapi fluoksetin dapat membantu pasien mencapai penurunan berat badan. Fluoksetin tidak menyebabkan hipotensi, dan perubahan konduksi impuls jantung tampaknya jarang terjadi. Bradycardia menyebabkan sinkop telah dilaporkan pada pasien usia lanjut sesekali.

Semua obat antidepresan menjalani metabolisme di hati. Sebagian besar sangat lipofilik dan memiliki volume distribusi yang besar. Beberapa efek samping, yang meliputi efek antimuskarinik (mulut kering, gangguan akomodasi visual, retensi urin, konstipasi), efek antihistamin (sedasi dan peningkatan pH lambung), blokade α-adrenergik (hipotensi ortostatik), dan seperti kuinidin. efek (blok atrioventrikular, perpanjangan QT, torsades de pointes).2

Selain memblokir reuptake sinaptik serotonin dan norepinefrin, TCA juga berinteraksi dengan sejumlah reseptor lain, yang menyebabkan profil efek samping yang luas dan bervariasi. Banyak dari TCA awal, seperti yang ditandai dengan amitriptyline, memberikan efek samping antikolinergik yang signifikan melalui reseptor muskarinik. Efek samping tersebut meliputi xerostomia, xerophthalmia, konstipasi, retensi urin, takikardia, penurunan pengosongan lambung, dan kesulitan dalam akomodasi visual. Selain efek samping antikolinergik dari TCA, banyak dari obat ini menyebabkan blokade yang signifikan dari reseptor alfa-adrenergik, dengan akibat hipotensi ortostatik. Hipotensi ortostatik kemungkinan besar merupakan hasil dari pengumpulan darah vena di ekstremitas bawah. Efek samping yang berpotensi berbahaya ini dengan gejala pusing ringan yang mengganggu saat timbul hingga episode hampir sinkop dengan kemungkinan jatuh dan menimbulkan cedera kepala yang.27

**KESIMPULAN**

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 penurunan rerata skor NRS dan PainDETECT pada kelompok fluoksetin dan amitriptilin tidak bermakna secara klinis yang dibuktikan dengan penurunan skor yang minimal. Penurunan skor NRS pada fluoksetin dari 6,1 ke 5,8, pada amitriptilin 6 ke 5,6, penurunan skor PainDETECT pada fluoksetin dari 18,7 ke 18,1, pada amitriptilin 18,2 ke 17,2. Keluhan tentang efek samping setelah pemberian amitriptilin lebih banyak dijumpai dibandingkan dengan pemberian 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.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Li Z, Aninditha T, Griene B, et al. Burden of cancer pain in developing countries: a narrative literature review. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018;10:675-691.

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, et al. Cancer-Related Pain: Prevalence, Severity and Management in a Tertiary Care Center in the Middle East. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(3):769-775.

4. Aninditha T, Andriani R MR. JPKI. *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. 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 Manag*. 2016;51(6):1091-2e4.

6. Couceiro TC de M, Lima LC, Coutinho Júnior MP, Mello PF da LS de O, Ferreira TMML, Firmino ALP. Prevalence of neuropathic pain in patients with cancer. *Brazilian J Pain*. 2018;1(3):231-235.

7. Yoon SY, Oh J. Neuropathic cancer pain: Prevalence, pathophysiology, and management. *Korean J Intern Med*. 2018;33(6):1058-1069.

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. Arnold LM, Hess E V, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PEJ. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med*. 2002;112(3):191-197.

11. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1996;39(11):1852-1859.

12. Fisch MJ, Loehrer PJ, Kristeller J, et al. Fluoxetine versus placebo in advanced cancer outpatients: a double-blinded trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003;21(10):1937-1943.

13. Xia D, Wang P, Chen J, Wang S, Jiang H. Fluoxetine ameliorates symptoms of refractory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124:2158-2161.

14. Luo YL, Zhang MY, Wu WY, Li CB, Lu Z, Li QW. A randomized double-blind clinical trial on analgesic efficacy of fluoxetine for persistent somatoform pain disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2009;33(8):1522-1525.

15. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 1992;326(19):1250-1256.

16. 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.

17. Janakiraman R, Hamilton L, Wan A. Unravelling the efficacy of antidepressants as analgesics. *Aust Fam Physician*. 2016;45(3):113-117.

18. Onuțu AH, Dîrzu DS, Petrișor C. Serotonin Reuptake Inhibitors and Their Role in Chronic Pain Management. In: Qu Y, ed. *Serotonin*. IntechOpen; 2018.

19. Walker FR. A critical review of the mechanism of action for the selective serotonin reuptake inhibitors: do these drugs possess anti-inflammatory properties and how relevant is this in the treatment of depression? *Neuropharmacology*. 2013;67:304-317.

20. Więdłocha M, Marcinowicz P, Krupa R, et al. Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers - A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;80(Pt C):217-226.

21. Wattiez AS, Dupuis A, Privat AM, et al. Disruption of 5-HT(2A)-PDZ protein interaction differently affects the analgesic efficacy of SSRI, SNRI and TCA in the treatment of traumatic neuropathic pain in rats. *Neuropharmacology*. 2017;125:308-318.

22. Lian YN, Chang JL, Lu Q, Wang Y, Zhang Y, Zhang FM. Effects of fluoxetine on changes of pain sensitivity in chronic stress model rats. *Neurosci Lett*. 2017;651:16—20.

23. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11).

24. Dupuis A, Wattiez AS, Pinguet J, et al. Increasing spinal 5-HT(2A) receptor responsiveness mediates anti-allodynic effect and potentiates fluoxetine efficacy in neuropathic rats. Evidence for GABA release. *Pharmacol Res*. 2017;118:93-103.

25. Hiroki T, Suto T, Saito S, Obata H. Repeated Administration of Amitriptyline in Neuropathic Pain: Modulation of the Noradrenergic Descending Inhibitory System. *Anesth Analg*. 2017;125(4):1281-1288.

26. Stepanenko YD, Boikov SI, Sibarov DA, et al. Dual action of amitriptyline on NMDA receptors: enhancement of Ca-dependent desensitization and trapping channel block. *Sci Rep*. 2019;9(1):19454.

27. Steven D. Waldman. *Pain Review*. 2nd ed. Elsevier; 2016.