



## Efek Pemberian Tiamin Oral sebagai Adjuvan Opioid terhadap Kadar Enzim *Cathecol-O-Methyltransferase* (COMT) pada Penderita Kanker Serviks

Ferdinan Bastian Sirait<sup>1\*</sup>, Nur Surya Wirawan<sup>1</sup>, Muh. Ramli Ahmad<sup>1</sup>,  
Syafruddin Gaus<sup>1</sup>, Alamsyah Ambo Ala Husain<sup>1</sup>,  
Madonna Damayanthie Datu<sup>1</sup>

1. Departemen Anestesiologi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

\*penulis korespondensi

DOI: 10.55497/majanestcricar.v4i1i1.273

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Jumlah nyeri kanker yang masih tinggi menunjukkan bahwa penanganan nyeri kanker masih belum maksimal. Alternatif tambahan pengobatan yang banyak diteliti pada pasien kanker saat ini adalah vitamin B. Enzim *Cathecol-O-Methyltransferase* (COMT) merupakan salah satu faktor penting munculnya gejala nyeri yang mungkin dapat dicegah dengan memberikan tiamin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian tiamin oral sebagai adjuvan opioid terhadap kadar COMT pada penderita kanker serviks.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian *quasi-experimental* dengan desain *pretest-posttest control group*. Pasien penelitian ini berjumlah 32 pasien kanker serviks yang mengalami nyeri kanker yang dibagi dalam 2 kelompok (kelompok perlakuan dan kontrol). Kelompok perlakuan yang mendapatkan morfin ditambah dengan tiamin 500 mg/8 jam/oral, dan kelompok kontrol yang mendapatkan morfin saja. Pengukuran dan evaluasi skor *numeric rating scale* (NRS) dilakukan setelah 72 jam pemberian tiamin dan dilakukan pengambilan darah kembali 4 jam setelah pemberian tiamin yang terakhir untuk pemeriksaan kadar COMT, kemudian dilakukan pengumpulan dan analisis data.

**Hasil:** Dari 32 pasien kanker serviks yang diteliti didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan perubahan tingkat NRS dan kadar COMT pada kelompok perlakuan yang diberikan tiamin.

**Simpulan:** Pemberian tiamin dapat menurunkan kadar enzim COMT dan secara klinis menurunkan NRS pada pasien dengan kanker serviks.

**Kata Kunci:** COMT; NRS; Nyeri kanker; kanker serviks; tiamin.



## Effect of Oral Thiamine as an Opioid Adjuvant on Cathecol-O-Methyltransferase (COMT) Enzyme Levels in Cervical Cancer Patients

Ferdinan Bastian Sirait<sup>1\*</sup>, Nur Surya Wiralan<sup>1</sup>, Muh. Ramli Ahmad<sup>1</sup>, Syafruddin Gaus<sup>1</sup>, Alamsyah Ambo Ala Husain<sup>1</sup>, Madonna Damayanthie Datu<sup>1</sup>

1. Department of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Management, Faculty of Medicine, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

\*corresponding author

DOI: 10.55497/majanestcricar.v41i1.273

### ABSTRACT

**Background:** The high prevalence of cancer pain shows that a lot of the patients are undertreatment. Vitamin B is one of the additional alternative substances studied in cancer pain management. It is believed that thiamine can modulate pain mechanism in lowering Cathecol-O-Methyltransferase (COMT) enzyme level. This study aim is to determine the effect of Oral Thiamine as an Opioid Adjuvant on Cathecol-O-Methyltransferase (COMT) Enzyme Levels in Cervical Cancer Patients.

**Methods:** : This research is a quasi-experimental study with a pretest-posttest control group design. Patients in this study were 32 cervical cancer patients who experienced cancer pain which were divided into 2 groups (treatment and control group). The treatment group received morphine plus thiamine 500 mg/8 hours/oral, and the control group received morphine alone. Measurement and evaluation of pain scores were carried out after 72 hours of thiamine administration and blood collection was carried out again 4 hours after the last thiamine administration to check COMT level, then data collection and analysis is being evaluated.

**Results:** From 32 cervical cancer patients studied, there were differences in changes in NRS levels and COMT levels in the thiamine treatment group.

**Conclusion:** The administration of thiamine can reduce COMT enzyme levels and clinically reduce NRS in cervical cancer patients.

**Keywords:** COMT; NRS; Cancer pain; cervical cancer; thiamine.

## PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan keganasan yang terjadi di leher rahim yang disebabkan oleh *Human Papilloma Virus* (HPV). Kanker serviks merupakan salah satu jenis kanker dengan tingkat insiden sekaligus mortalitas yang paling tinggi di dunia. Berdasarkan data dari *Global Cancer 2018*, kanker serviks adalah kanker paling umum keempat pada wanita di seluruh dunia dan diperkirakan ada 569.847 kasus baru dan 311.360 kematian di seluruh dunia setiap tahunnya. Lebih dari 85% dari seluruh kejadian kanker serviks terjadi di negara-negara berkembang dengan tingkat mortalitas menempati urutan kedua setelah kanker payudara.<sup>1</sup>

Indonesia sebagai salah satu negara berkembang juga memiliki prevalensi kanker serviks yang tinggi. Secara keseluruhan, kanker merupakan penyebab 13% dari seluruh kematian dan seluruh kejadian kanker di Indonesia, kanker serviks menempati urutan kedua kejadian kanker terbanyak.<sup>2</sup> Berdasarkan data Kementerian Kesehatan tahun 2019, kejadian kanker serviks di Indonesia terjadi pada 23,4 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 13,9 per 100.000 penduduk.<sup>3</sup> Kanker serviks terbagi menjadi dua jenis yaitu *Squamous Cell Carcinoma* (SCC) dan *Adenocarcinoma* (AC).<sup>1</sup>

Kanker serviks termasuk penyakit dengan tingkat mortalitas yang tinggi sehingga pengobatan yang diberikan harus adekuat. Pengobatan yang diberikan pada tiap pasien kanker serviks didasarkan pada stadium atau tingkat keparahannya. Berdasarkan *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) 2018, stadium kanker serviks dimulai dari stadium IB1 sampai IIC2 dengan pilihan tata laksana adalah reseksi bedah, diikuti oleh kemoterapi dan radioterapi.<sup>4</sup>

Pada penelitian meta-analisis (lebih dari 100 penelitian) nyeri terkait kanker ditemukan 39,3% setelah pengobatan kuratif, 55 % pada pasien kanker yang sedang menjalani pengobatan anti kanker, sementara pada pasien kanker stadium lanjut didapati sebanyak 66,4%. Derajat nyeri sedang sampai berat ditemukan pada 38% dari keseluruhan pasien nyeri kanker. Data di Amerika Serikat menyebutkan dari 4.526 pasien kanker yang hidup terdapat 1648 (34,6%) orang mengalami nyeri kronik terkait kanker dan ada

768 orang (16,1%) yang mengalami penurunan kualitas hidup akibat nyeri tersebut.<sup>5</sup>

Jumlah nyeri kanker di atas tersebut menunjukkan bahwa penanganan nyeri kanker belum maksimal. Hal ini mungkin diakibatkan karena penatalaksanaan nyeri selama ini hanya terbatas pada gejala saja. Seharusnya, penatalaksanaan nyeri berdasarkan kepada patofisiologi yang mendasarinya bukan hanya melakukan penghambatan transmisi nyeri saja tetapi harus mempengaruhi perjalanan penyakit.<sup>5</sup> Selain itu akses terhadap penggunaan dan ketersediaan obat-obatan analgetik golongan opioid seperti morfin sangat terbatas. Indonesia dalam hal penggunaan opioid morfin tergolong sangat kecil dibandingkan dengan negara lain.<sup>6</sup> Untuk itu diperlukan alternatif pengobatan tambahan yang lain yang dinilai ketersediaannya banyak dan memiliki efektifitas yang baik.

Hubungan antara pemberian vitamin pada penyakit kanker telah menjadi fokus investigasi peneliti belakangan ini. Alternatif pengobatan tambahan yang banyak diteliti pada pasien kanker saat ini adalah vitamin B.<sup>6</sup> Kelompok vitamin B telah lama diteliti tentang kemampuannya dalam memberikan manfaat untuk mengatasi nyeri. Tiamin (Vitamin B1) dinilai memiliki kemampuan anti nyeri melalui mekanisme antinospesif, anti-inflamasi dan antineuropatik. Khususnya pada pasien kanker telah banyak penelitian yang mengamati mengenai peran pemberian tiamin terhadap *outcome* pasien kanker. Hal ini diperhatikan karena penelitian menunjukkan hasil signifikan bahwa kanker menurunkan kadar tiamin serum.<sup>7</sup>

Perubahan kadar tiamin pada pasien kanker serviks dihubungkan dengan menurunnya ekspresi gen SLC19 yang memiliki peran dalam transpor dan homeostasis tiamin dalam tubuh. Penurunan kadar tiamin ini telah dibuktikan memberikan banyak dampak, seperti abnormalitas proses transketolase, terjadinya kerusakan DNA yg dihubungkan dengan gen p53, dan penurunan dari protein nuklear *Poly* (ADP-ribose) *Polymerase-1* (PARP-1) yang berperan terhadap pertahanan sel dalam kondisi stress.<sup>8</sup> Hingga saat ini pemberian tiamin pada pasien kanker masih menjadi kontroversi, terdapat penelitian menuliskan pemberian tiamin dengan dosis rendah akan meningkatkan *survival rate*,

laju proliferasi dari sel kanker, serta resistensi terhadap kemoterapi. Namun, beberapa penelitian lain menuliskan dengan pemberian tiamin terutama dengan dosis tinggi, akan memberikan efek inhibisi terhadap pertumbuhan sel kanker dan berefek baik pada perubahan kadar Prostaglandin, *Cyclooxygenase-2* (COX2), *Reactive oxygen species* (ROS), dan *Nitric Oxide Synthetase* (NOS).<sup>9</sup>

Salah satu efek perubahan metabolisme yang sangat terpengaruh terhadap perubahan kadar tiamin pada sel kanker adalah reaksi transketolase. Reaksi ini memiliki peran penting dalam penggunaan karbon dari glukosa dalam sintesis asam nukleotida ribose pada proses pertumbuhan sel tumor. Reaksi transketolase terutama bekerja dalam siklus Krebs yang perubahannya bergantung pada keberadaan tiamin. Tiamin yang diberikan akan menyebabkan modulasi pada transketolase sehingga siklus Krebs akan masuk ke jalur nonoksidatif dengan sedikit produksi ATP, sedangkan keberadaan ATP ini akan mempengaruhi kadar enzim lain, contohnya pada kanker serviks yaitu *Catechol-O-methyltransferase* (COMT).<sup>10</sup>

COMT adalah salah satu enzim yang banyak terlibat pada reaksi fisiologis tubuh seperti suasana hati, kognisi dan respon stres. Salah satu fungsi enzim COMT adalah untuk mendegradasi *neurotransmitter* dopamin, epinefrin dan norepinefrin.<sup>11</sup> Epinefrin dan norepinefrin adalah *neurotransmitter* yang berperan dalam persepsi nyeri. Kadar rendah COMT akan meningkatkan kadar epinefrin dan norepinefrin sehingga akan meningkatkan stimulus terhadap reseptor adrenergik terutama  $\beta_2/\beta_3$ .<sup>12, 13</sup>

Menurut penelitian pada hewan coba, tiamin dapat mencegah munculnya gejala nyeri neuropatik sekaligus meningkatkan penghambatan terhadap TNF- $\alpha$  and IL-6. Selain itu juga tiamin juga memiliki efek anti nyeri jika digunakan sebagai obat tunggal walaupun efeknya masih diobservasi di tingkat penelitian hewan coba, selain itu tiamin jika dikombinasikan dengan obat antinyeri yang lain seperti obat anti inflamasi non steroid (OAINS) dan glukokortikoid, dapat meningkatkan kerja antinosiseptif dan antinflamasi dari obat tersebut sehingga efek anti nyeri obat tersebut akan meningkat. Sementara itu pemberian tiamin juga akan menurunkan

reaksi transketolase di tingkat seluler sehingga terjadi penurunan aktivitas dan kadar COMT dalam plasma.<sup>14</sup> Hasil dari penelusuran literatur yang dilakukan didapatkan bahwa penggunaan tiamin tunggal dalam praktik klinis hanya sebatas laporan kasus seperti untuk kasus fibromialgia dan *cluster headache* walau dengan dosis yang bervariasi. Penggunaan tiamin untuk nyeri kanker masih belum banyak ditemukan termasuk mengenai dosis, lama penggunaannya dan efek samping yang ditimbulkan.<sup>15</sup>

Berdasarkan uraian di atas dapat disimpulkan sepertinya terlihat hubungan yang kuat antara tiamin dengan penurunan enzim COMT dan peran epinefrin dan norepinefrin dalam terjadinya nyeri. Pemberian tiamin dan hubungan dengan nyeri terkait kanker masih jarang apalagi dikaitkan dengan COMT. Namun, penelitian mengenai tiamin untuk digunakan pada pasien nyeri masih sangat terbatas sehingga perlu penelitian lanjutan. Untuk itu banyak hal potensial yang bisa diteliti secara mendalam mengenai hubungan tiamin, nyeri kanker, dan adjuvan terapi. Untuk itu maka diperlukan penelitian mendalam tentang pemberian tiamin pada pasien kanker dalam rangka melihat efektivitasnya sebagai adjuvan terapi dalam menurunkan skor nyeri dan melihat kemampuannya dalam mempengaruhi kadar COMT sebagai penanda awal nyeri neuropatik pada pasien nyeri terkait terutama kanker serviks.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian quasi-experimental dengan desain *pretest-posttest control group* untuk mengetahui efektivitas pemberian tiamin oral sebagai adjuvan opioid terhadap kadar enzim *catechol-o-methyltransferase* (COMT) pada penderita kanker serviks. Penelitian ini dilakukan di RSPTN Unhas dan rumah sakit jejaring pendidikan mulai bulan Desember 2021 sampai Juni 2022. Populasi yang termasuk dalam penelitian ini adalah pasien kanker serviks yang menjalani perawatan di RSPTN Unhas dan rumah sakit jejaring Pendidikan di Makassar. Sampel adalah seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan setuju untuk ikut dalam penelitian, yang diambil dengan metode *consecutive sampling*. Kriteria

inklusi penelitian adalah pasien yang berusia 19-60 tahun, pasien yang menderita nyeri kanker serviks, skor Nyeri NRS  $\geq 4$  serta pasien yang bersedia ikut serta dalam penelitian. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien yang pernah mengonsumsi psikofarmaka, alkohol, memiliki riwayat cedera kepala, serta pasien tidak mampu mengisi kuesioner secara mandiri. Kriteria *drop out* meliputi adanya komplikasi pengobatan pada pasien, serta pasien mengundurkan diri dari penelitian. Kelaikan etik (*ethical clearance*) didapatkan dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Bagian Pendidikan dan Penelitian Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo dengan nomor 126/UN4.6.4.5.31/PP36/2022. Semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi diberi penjelasan secara lisan dan menandatangani lembar persetujuan untuk ikut dalam penelitian secara sukarela. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dibagi secara acak menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok perlakuan yang mendapatkan tiamin 500mg/8 jam/oral dan kelompok kontrol yang diberikan morfin saja. Pada penelitian ini juga melibatkan asisten peneliti yang telah dilatih sebanyak 1 orang yang berperan mengambil sampel dan memastikan obat (tiamin) diminum oleh pasien. Pasien yang akan diberikan intervensi

(tiamin 500mg/8jam/oral) atau tidak diberikan intervensi, ditentukan berdasarkan tabel random yang sebelumnya telah dibuat. Selanjutnya, pasien yang masuk dalam kelompok intervensi diberikan tiamin 500 mg per 8 jam diberikan oral selama 72 jam oleh asisten penelitian. Seluruh pasien pada kelompok kontrol dan kelompok tiamin tetap mendapatkan morfin sebagai obat standard penanganan nyeri kanker. Setelah 72 jam, pasien dilakukan pemeriksaan kembali skor nyeri oleh peneliti menggunakan skor NRS dan dilakukan pengambilan darah kembali 4 jam setelah pemberian tiamin yang terakhir oleh asisten peneliti untuk pemeriksaan COMT. Kemudian, peneliti melakukan pengumpulan dan melakukan analisis data dengan bantuan piranti lunak di komputer. Usia, berat badan, tinggi badan, IMT, diuji dengan menggunakan uji *Independent T Test* dan *Mann Whitney U Test*. Perbandingan antara NRS dan COMT sebelum perlakuan dan sesudah diuji dengan uji *Wilcoxon*. Tingkat kemaknaan yang digunakan  $<0,05$  dengan interval kepercayaan 95%.

## HASIL PENELITIAN

Hasil uji homogenitas sampel berdasarkan karakteristik sampel penelitian dapat dilihat pada tabel berikut:

**Tabel 1.** Karakteristik sampel

| Kelompok     | CP                | CT                | Nilai p               |
|--------------|-------------------|-------------------|-----------------------|
|              | Mean $\pm$ SD     | Mean $\pm$ SD     |                       |
| Usia         | 44,69 $\pm$ 9,30  | 48,38 $\pm$ 8,89  | 0,261 <sup>(a)c</sup> |
| Berat Badan  | 51,18 $\pm$ 9,88  | 51,75 $\pm$ 9,55  | 0,868 <sup>(a)c</sup> |
| Tinggi Badan | 154,56 $\pm$ 4,56 | 152,69 $\pm$ 5,02 | 0,332 <sup>(b)c</sup> |
| IMT          | 21,34 $\pm$ 3,38  | 22,24 $\pm$ 3,54  | 0,468 <sup>(a)c</sup> |

<sup>a</sup>Data diuji dengan Uji independent T Test

<sup>b</sup>Uji Mann Whitney U Test

<sup>c</sup>Hasil tidak signifikan

Tabel 1 menunjukkan perbandingan rata-rata usia, berat badan (BB), tinggi badan (TB), dan indeks massa tubuh (IMT). Hasil *Independent T Test* dan *Mann Whitney U Test* menghasilkan nilai ( $p>0,05$ ) yang berarti tidak ada perbedaan signifikan antara usia, BB, TB, dan IMT, antara sampel kedua kelompok. Tabel 2 menunjukkan

Perbandingan antara NRS sebelum perlakuan dan sesudah, perubahan NRS dan perubahan kadar COMT pada kelompok kontrol dan perlakuan, serta perbandingan COMT pada kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat pada tabel 2, tabel 3, dan tabel 4.

**Tabel 2.** Perbandingan NRS sebelum dan sesudah perlakuan dan sesudah perlakuan pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

| Variabel | Kelompok | Sebelum          | Sesudah          | Nilai p |
|----------|----------|------------------|------------------|---------|
|          |          | Median (Min-Max) | Median (Min-Max) |         |
| NRS      | CP       | 5,5 (4-7)        | 2 (1-3)          | <0,001* |
|          | CT       | 5 (4-7)          | 3 (2-4)          | <0,001* |

Data diuji dengan uji *Wilcoxon*; \*:  $p < 0,05$ , berbeda secara bermakna

Tabel 2 menunjukkan hasil pengujian dengan uji *Wilcoxon* kelompok kontrol dan kelompok perlakuan untuk variabel NRS pada kondisi sesudah menunjukkan perbedaan yang bermakna dari sebelumnya dengan nilai  $p < 0,001$ . Hal tersebut menunjukkan bahwa pada

kelompok perlakuan cenderung mengalami penurunan yang lebih besar dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan perubahan yang bermakna secara statistik.

**Tabel 3.** Perbandingan perubahan NRS dan perubahan kadar COMT antara kelompok kontrol dan perlakuan pada pasien nyeri terkait kanker serviks.

| Variabel       | CP     |                | CT     |             | Nilai p |
|----------------|--------|----------------|--------|-------------|---------|
|                | Median | Min-Max        | Median | Min-Max     |         |
| Perubahan NRS  | -4     | -6-(-2)        | -2     | -4-(-1)     | 0,003*  |
| Perubahan COMT | -3,01  | -20,42-(-1,39) | 0,48   | -6,19-14,73 | <0,001* |

Data diuji dengan uji *Mann Whitney*; \*:  $p < 0,05$ , berbeda secara bermakna;

Tabel 3 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan perubahan tingkat NRS dan kadar COMT antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dengan nilai  $p < 0,05$  yang bermakna bahwa perbedaan tersebut bermakna secara statistik.

Hal tersebut berarti bahwa adanya perlakuan yang diberikan yakni pemberian tiamin dapat mempengaruhi perubahan derajat nyeri dan kadar COMT.

**Tabel 4.** Perbandingan perubahan COMT sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

| Variabel | Kelompok | Sebelum            | Sesudah            | Nilai p            |
|----------|----------|--------------------|--------------------|--------------------|
|          |          | Median (Min-Max)   | Median (Min-Max)   |                    |
| COMT     | CP       | 11,30 (8,03-34,15) | 8,65 (5,00-25,06)  | <0,001*            |
|          | CT       | 12,84 (8,71-27,37) | 12,83 (8,77-33,76) | 0,278 <sup>c</sup> |

\*Data diuji dengan uji *Wilcoxon*; \*:  $p < 0,05$ , berbeda secara bermakna

<sup>c</sup> Hasil tidak signifikan

Tabel 4 menunjukkan selisih kadar enzim COMT kelompok kontrol pada kondisi sebelum dan sesudah menunjukkan hasil yang tidak signifikan pada derajat signifikansi 5 persen ( $p=0,569$ ). Hal tersebut menunjukkan pada kelompok kontrol kadar enzim COMT cenderung meningkat, sementara pada kelompok perlakuan mengalami perbedaan selisih sebelum dan sesudah yang bermakna dengan nilai  $p<0,001$ , yang menunjukkan kadar enzim COMT kelompok perlakuan mengalami penurunan.

## PEMBAHASAN

Hasil pengujian pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan untuk variabel NRS pada kondisi sesudah menunjukkan perbedaan yang bermakna dari sebelumnya. Hal tersebut disebabkan pemberian morfin sebagai analgetik pada kedua kelompok. Kemudian temuan menarik pada penelitian ini adalah penurunan NRS yang lebih besar dan signifikan secara statistik pada kelompok perlakuan (yang diberikan tiamin sebagai adjuvan) daripada kontrol (yang tidak diberikan tiamin sebagai adjuvan). Hal tersebut menunjukkan bahwa tiamin memberikan efek penurunan NRS bila diberikan sebagai adjuvan opioid morfin.

Pemberian tiamin mampu menurunkan kadar prostaglandin dan *Cyclooxygenase-2* (COX2) yang berkontribusi dalam proses inflamasi. Selain itu, tiamin juga mampu menurunkan jumlah *reactive oxygen species* (ROS) dan *nitric oxide synthase* (NOS) yang berperan dalam mengaktivasi faktor transkripsi dan meningkatkan berbagai ekspresi protein yang mengontrol transformasi, proliferasi, dan invasi dari sel tumor serta menjadi inisiator dalam terbentuknya berbagai sel tumor.<sup>16</sup>

Selisih kadar enzim COMT kelompok kontrol pada kondisi sebelum dan sesudah menunjukkan hasil yang tidak signifikan. Hal tersebut menunjukkan pada kelompok kontrol kadar enzim COMT cenderung meningkat, sementara pada kelompok perlakuan mengalami perbedaan selisih sebelum dan sesudah yang bermakna. Hal ini menunjukkan kadar enzim COMT kelompok perlakuan mengalami penurunan.

Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa terdapat perbedaan perubahan kadar COMT

antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol, yang bermakna bahwa perbedaan tersebut bermakna secara statistik. Hal tersebut berarti bahwa adanya perlakuan yang diberikan yakni pemberian tiamin dapat mempengaruhi perubahan kadar COMT.

Hasil penelitian memperlihatkan nilai kadar enzim COMT dari 32 pasien kanker serviks dengan nilai rerata selisih penurunan lebih tinggi pada kelompok tiamin dibandingkan dengan rerata selisih pada kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa tiamin kemungkinan menurunkan kadar COMT pada kelompok tiamin dengan mekanisme yang belum diketahui secara pasti. Tiamin yang diberikan akan menyebabkan modulasi pada transketolase sehingga siklus Krebs akan masuk ke jalur nonoksidatif dengan sedikit memproduksi ATP.<sup>17</sup> Sementara itu, ATP adalah faktor utama yang berperan dalam meningkatkan fungsi dari COMT.<sup>18</sup> Mungkin ini bisa menjelaskan kenapa COMT bisa lebih rendah pada kelompok yang diberikan tiamin.

Penurunan kadar COMT setelah pemberian tiamin pada pasien kanker sebelumnya juga telah diteliti juga oleh Hamdi dkk (2021) memberikan hasil yang sejalan dengan penelitian ini yaitu didapatkan penurunan COMT pada kelompok perlakuan yang mendapatkan tiamin. Selain itu pada kelompok yang diberikan terapi adjuvan tiamin, didapatkan penurunan *visual analogue scale* (VAS) secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol.<sup>19</sup>

Hubungan tiamin dan COMT ini berbeda dengan hasil penelitian Nasution dkk (2020), yang menyatakan bahwa pemberian tiamin pada pasien ansietas preoperatif menunjukkan peningkatan kadar enzim COMT pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Tetapi, berbeda dengan penelitian ini, penelitian tersebut dilakukan pada subjek penelitian yang bukan kanker.<sup>8</sup> Memang selama ini dosis yang aman dan efektif serta berapa lama waktu yang baik untuk pemberian tiamin masih kontroversi dan laporan klinis penggunaan tiamin tunggal masih sebatas laporan kasus.

Hal ini juga didukung oleh Kambur dan Männistö bahwa pada studi eksperimental *pain models* pada manusia dalam kondisi nyeri akut, didapatkan terjadi peningkatan sensitifitas nyeri pada pasien dengan aktivitas COMT yang rendah.

Namun pada nyeri kanker, aktivitas COMT yang rendah dapat meningkatkan ketersediaan reseptor opioid dan meningkatkan analgesia opioid, sehingga dapat menurunkan kebutuhan opioid dan menurunkan efek samping yang ditimbulkan. Selain itu bahwa tiamin yang menghambat aktivitas COMT mungkin memiliki sifatnya sendiri, seperti kapasitas melawan stres oksidatif, yang dapat mengganggu setidaknya beberapa bentuk-bentuk rasa sakit.<sup>20</sup>

## SIMPULAN

Pemberian tiamin dapat menurunkan kadar enzim COMT dan secara klinis menurunkan NRS pada pasien dengan kanker serviks. Peneliti mengharapkan dapat memberikan rekomendasi tiamin sebagai adjuvan dalam panduan praktik klinik pengobatan nyeri kanker serta dapat memberikan masukan tentang peran COMT sebagai target terapi dalam menangani nyeri kanker.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6):394-424.
2. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Indonesia: Summary Report, ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). 2016. Available from: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports>
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hari Kanker Sedunia 2019. 2019. Available from: <https://www.depkes.go.id>
4. Matsuo K, Machida H, Mandelbaum RS, Konishi I, Mikami M. Validation of the 2018 FIGO cervical cancer staging system. *Gynecol Oncol*. 2019; 152(1):87-93.
5. Everdingen MHJB, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016; 51(6):1070-90.
6. Javier FO, Irawan C, Mansor MB, Sriraj W, Tan KH, Thinh DHQ. Cancer Pain Management Insights and Reality in Southeast Asia: Expert Perspectives From Six Countries. *J Glob Oncol*. 2016; 2(4):235-43.
7. Braga AV, Costa SOAM, Rodrigues FF, Melo ISF, Morais MI, Coelho MM, et al. Thiamine, riboflavin, and nicotinamide inhibit paclitaxel-induced allodynia by reducing TNF- $\alpha$  and CXCL-1 in dorsal root ganglia and thalamus and activating ATP-sensitive potassium channels. *Inflammopharmacology*. 2020; 28(1):201-13.
8. Nasution AH, Lelo A, Effendy E, Wijaya DW. The Effect of Thiamine Administration on Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Enzyme Level and Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS) Value in Patients with Preoperative Anxiety. *J Drug Alcohol Res*. 2019; 8:1-6.
9. Nackley-Neely AG, Tan KS, Fecho K, Flood P, Diatchenko L, Maixner W. Catechol-O-methyltransferase inhibition increases pain sensitivity through activation of both beta2- and beta3-adrenergic receptors. *Pain*. 2007; 128(3):199-208.
10. Isenberg-Grzeda E, Shen MJ, Alici Y, Wills J, Nelson C, Breitbart W. High rate of thiamine deficiency among inpatients with cancer referred for psychiatric consultation: results of a single site prevalence study. *Psychooncology*. 2017; 26(9):1384-9.
11. Osiezagha K, Ali S, Freeman C, Barker NC, Jabeen S, Maitra S, et al. Thiamine deficiency and delirium. *Innov Clin Neurosci*. 2013; 10(4):26-32.
12. Liu X, Montissol S, Uber A, Ganley S, Grossestreuer AV, Berg K, et al. The Effects of Thiamine on Breast Cancer Cells. *Molecules*. 2018; 23(6):1464.
13. Rietz A, Spiers J. The relationship between the MMP system, adrenoceptors and phosphoprotein phosphatases. *Br J*

- Pharmacol. 2012; 166(4):1225-43.
14. Wu W, Wu Q, Hong X, Xiong G, Xiao Y, Zhou J, et al. Catechol-O-methyltransferase inhibits colorectal cancer cell proliferation and invasion. *Arch Med Res.* 2015 Jan; 46(1) 17-23.
  15. Antonio C, Massimo T, Gianpaolo Z, Immacolata PM, Erika T. Oral High-Dose Thiamine Improves the Symptoms of Chronic Cluster Headache. *Case Rep Neurol Med.* 2018; 2018:3901619.
  16. Lu'ong KV, Nguyễn LT. The role of thiamine in cancer: possible genetic and cellular signaling mechanisms. *Cancer Genomics Proteomics.* 2013; 10(4):169-85.
  17. Cascante M, Centelles JJ, Veech RL, Lee WN, Boros LG. Role of thiamin (vitamin B-1) and transketolase in tumor cell proliferation. *Nutr Cancer.* 2000; 36(2):150-4.
  18. Fernandes LMP, Bezerra FR, Monteiro MC, Silva ML, Oliveira FR, Lima RR, et al. Thiamine deficiency, oxidative metabolic pathways and ethanol-induced neurotoxicity: how poor nutrition contributes to the alcoholic syndrome, as Marchiafava-Bignami disease. *Eur J Clin Nutr.* 2017; 71(5):580-6.
  19. Hamdi T, Ganie RA, Lelo A, Wijaya DW, Nasution IPA, Munir D, et al. The Influence of Oral Thiamine as an Adjuvant to Morphine on Catechol-O-Methyltransferase (COMT) in Pain Associated with Breast Cancer. *J Drug Alcohol Res.* 2021;10:1-6.
  20. Kambur O, Männistö PT. Catechol-O-methyltransferase and pain. *Int Rev Neurobiol.* 2010;95:227-79.