



## Gabapentin dan Gabapentin-Amitriptilin sebagai Adjuvan Analgetik Nyeri Kanker di Klinik Nyeri RSUP H. Adam Malik Medan

Muhammad Ramadhan Hasibuan<sup>1,4\*</sup>, Qadri Fauzi Tanjung<sup>2,4</sup>, Ester Lantika Silaen<sup>2,4</sup>, Tasrif Hamdi<sup>2,4</sup>, Muhammad Ihsan<sup>2,4</sup>, Rina Amelia<sup>3,4</sup>

1. Program Studi Anestesi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia
2. Departemen Anestesi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia
3. Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia
4. RSUP H. Adam Malik, Medan, Indonesia

\*penulis korespondensi

DOI: 10.55497/majanestricar.v43i3.350

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Pasien kanker merasakan nyeri yang mempengaruhi kualitas hidup terutama pasien kanker stadium lanjut. Beberapa agen yang digunakan pada nyeri kanker adalah morfin, parasetamol, dan amitriptilin. Antidepresan, anti-epileptik, dan kortikosteroid mulai dieksplorasi untuk terapi nyeri pada penyakit non-kanker, namun penggunaannya dalam nyeri kanker masih belum dipelajari dengan baik. Beberapa studi menyimpulkan manfaat penggunaan gabapentin pada nyeri neuropatik dan nosiseptif, hingga kini belum ada studi efikasi agen tersebut pada nyeri kanker, maka penelitian terfokus kepada efikasi kombinasi antara amitriptilin dan gabapentin.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan *Randomized Clinical Trial* dengan sistem blinding. Dua kelompok sampel diobservasi sebelum pemberian (T0), hari ke-1 (T1), ke-3 (T2), dan ke-7 (T3). Kelompok A menerima gabapentin dan kelompok B menerima gabapentin dengan amitriptilin. Analisis data menggunakan uji t independen atau Mann-Whitney.

**Hasil:** Sebanyak 62 orang dibagi 2 kelompok, kelompok A mengalami keluhan mual, muntah, penurunan nafsu makan, dan pusing terbanyak sedangkan kelompok B mengalami keluhan sulit tidur terbanyak. Secara statistik, kelompok A maupun B mampu mereduksi skala nyeri berdasarkan skala pengukuran NRS dan *pain detect* ( $p < 0,001$ ) serta data keluhan awal dijumpai perbedaan signifikan ( $p < 0,001$ ). Perbedaan yang bermakna secara signifikan antara kedua regimen yang dianalisis juga tidak dijumpai dengan nilai  $p > 0,05$  pada seluruh waktu, kecuali pada variabel NRS di T3 (gabapentin ( $4,03 \pm 0,59$ )) dan kombinasi ( $3,53 \pm 0,82$ );  $p = 0,009$ ).

**Simpulan:** Temuan mengindikasikan perbedaan yang signifikan mungkin baru terlihat pada hari ke-7 pasca observasi, meskipun pada dasarnya regimen kombinasi lebih efektif untuk mereduksi nyeri dibandingkan gabapentin tunggal. Kelompok kombinasi mengalami penurunan derajat nyeri yang lebih tinggi namun hanya signifikan pada waktu T3-T2 menggunakan skala NRS.

**Kata Kunci:** Analgetik adjuvan, amitriptilin, gabapentin, kanker, nyeri



**Gabapentin and Gabapentin-Amitriptyline as Cancer Pain  
Analgesic Adjuvant at Pain Clinic of H. Adam Malik  
General Hospital Medan**

**Muhammad Ramadhan Hasibuan<sup>1,4\*</sup>, Qadri Fauzi Tanjung<sup>2,4</sup>, Ester Lantika  
Silaen<sup>2,4</sup>, Tasrif Hamdi<sup>2,4</sup>, Muhammad Ihsan<sup>2,4</sup>, Rina Amelia<sup>3,4</sup>**

1. Study program of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia
2. Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia
3. Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia
4. H. Adam Malik General Hospital, Medan, Indonesia

\*corresponding author

DOI:10.55497/majanestrcicar.v43i3.350

### ABSTRAK

**Introduction:** Cancer patients feel pain that affects their quality of life, especially advanced cancer patients. Some of the agents used in cancer pain are morphine, paracetamol, and amitriptyline. Antidepressants, anti-epileptics, and corticosteroids are being explored for pain therapy in non-cancer diseases, but their use in cancer pain is still not well studied. Some studies concluded the benefits of gabapentin in neuropathic and nociceptive pain, until now there have been no efficacy studies of these agents in cancer pain, so this study focused on the efficacy of the combination of amitriptyline and gabapentin.

**Method:** This study used a Randomized Clinical Trial with a blinding system. Two groups of samples were observed before administration (T0), day 1 (T1), day 3 (T2), and day 7 (T3). Group A received gabapentin and group B received gabapentin with amitriptyline. Data analysis used independent T-test or Mann-Whitney test.

**Results:** A total of 62 people were divided into 2 groups, it was found that Group A had the most complaints of nausea, vomiting, decreased appetite, and dizziness while Group B had the most complaints of difficulty sleeping. Statistically, group A and B were able to reduce the pain scale based on the NRS and pain detect measurement scales ( $p < 0.001$ ) and initial complaint data also found significant differences ( $p < 0.001$ ). Significant differences between the two regimens analyzed were also not found with  $p > 0.05$  values at all times of analysis, except for the NRS variable at T3 (Gabapentin ( $4.03 \pm 0.59$ ) and combination ( $3.53 \pm 0.82$ );  $p = 0.009$ ).

**Conclusion:** The findings indicate that significant differences may not be seen until day 7 post-observation, although basically the combination regimen is more effective in reducing pain than gabapentin alone. The combination group experienced a higher degree of pain reduction but was only significant at time T3-T2 using the NRS scale.

**Keywords:** Adjuvant analgesics, amitriptyline, cancer, gabapentin, pain

## PENDAHULUAN

Nyeri sedang atau berat dapat memengaruhi kualitas hidup lebih dari setengah pasien dengan kanker stadium lanjut dan tetap tidak terobati pada setidaknya sepertiga dari pasien kanker.<sup>1</sup> Hal-hal yang menyebabkan nyeri kanker yaitu kompresi saraf dan spasme otot akibat massa tumor, efek samping terapi kanker (kemoterapi, radioterapi, imunoterapi, bahkan pembedahan sekalipun seperti prosedur biopsi dan nyeri pascaoperasi), serta faktor kecemasan dan psikososial.<sup>2-4</sup> Suatu meta-analisis oleh Everdingen *et al.* menyebutkan persentase rata-rata nyeri kanker secara keseluruhan adalah 51%. Angka tersebut dilaporkan lebih tinggi pada pasien dengan kanker metastasis (66%), pasien yang sedang menjalani terapi anti-kanker (55%) dan lebih rendah pada pasien yang telah menjalani prosedur kuratif (39%).<sup>1,5</sup> Literatur lain menyebutkan nyeri dialami oleh 55% pasien yang sedang menjalani pengobatan kanker dan 66% dialami oleh pasien yang memiliki kanker metastasis atau terminal.<sup>6</sup> Interaksi antara sel kanker dan sel imun akan meningkatkan produksi substansi yang dapat berinteraksi dengan reseptor nyeri, sehingga terjadi rangsangan kronis yang diinterpretasikan sebagai nyeri oleh individu terkait. Saat reseptor nyeri terstimulasi, impuls akan ditransmisikan oleh serabut A-delta (bermielin) dan serabut C (tidak bermielin). Hasil interaksi ini akan ditransmisikan ke talamus dan korteks melalui somatosensory pathway.<sup>1,3,4</sup> Salah satu faktor yang mempengaruhi tingkat nyeri pada pasien kanker adalah kecemasan/*anxiety*. Hal ini dijelaskan oleh Lukman *et al.* bahwa patofisiologi nyeri diakibatkan aktivasi nosiseptor dan penekanan pada sistem saraf pusat dan perifer.<sup>2,7</sup>

Penggunaan analgesik adjuvan diharapkan akan sangat bermanfaat pada pasien dengan respon yang tidak optimal terhadap opioid, sehingga agen atau kelas alternatif seperti golongan antidepresan dan anti-epileptik mulai dieksplorasi atau bahkan dijadikan sebagai standar terapi menurut beberapa fasilitas kesehatan dunia.<sup>2-4</sup> Beberapa tahun terakhir, penggunaan gabapentin dan amitriptilin sebagai bagian dari regimen analgesia multimodal juga telah berulang kali dideskripsikan di Indonesia.

Menurut data yang tercatat di RSUPH. Adam Malik Medan, Indonesia, beberapa agen yang paling umum digunakan untuk menangani nyeri kanker adalah morfin, parasetamol, dan amitriptilin. Penelitian sebelumnya yang membandingkan gabapentin dan amitriptilin menunjukkan perbedaan secara klinis, didukung oleh temuan tidak berbedanya efek samping imbas terapi pada kedua kelompok intervensi.<sup>8</sup> Hasil ini didukung oleh Bennett, yang menunjukkan efektivitas dari penanganan nyeri neurogenik menggunakan kombinasi golongan *tricyclic antidepressant* seperti amitriptilin dan *anti-epileptic* seperti gabapentin.<sup>9</sup> Agen Analgesik adjuvan seperti antidepresan, antikonvulsan, dan kortikosteroid telah digunakan secara luas sebagai penanganan nyeri yang terjadi dalam waktu lama (kronis). Namun begitu, penggunaannya dalam nyeri kanker masih belum dipelajari dengan baik.<sup>10</sup>

Suatu penelitian yang mengevaluasi kombinasi antara antikonvulsan (gabapentin atau pregabalin) dengan opioid tidak meningkatkan pereda nyeri pada pasien kanker dibandingkan dengan opioid saja.<sup>11</sup> Namun dari penelitian lain terhadap pasien dengan kanker kepala dan leher dikemukakan bahwa terdapat peningkatan kontrol nyeri dengan penggunaan gabapentin selamakeradiasi.<sup>12</sup> Pada studi telaah sistematis oleh Bennett terhadap 8 studi dengan total sampel 465 individu, efek terapi dari penggunaan analgesia adjuvan baru dapat diobservasi secara klinis dalam 4-8 hari untuk mengurangi nyeri kanker. Studi telaah literatur lainnya oleh Smith dan Saiki yang bertujuan untuk menetapkan panduan klinis dari penatalaksanaan nyeri kanker juga mengemukakan penggunaan obat adjuvan seperti antidepresan dan neuroleptik dapat mengurangi intensitas nyeri dalam waktu yang relatif sama dengan telaah sistematis oleh Bennett yang sebelumnya dijabarkan. Namun, penting untuk digarisbawahi bahwasannya reduksi dari skala nyeri yang pasien alami pada sebelum dan sesudah diberikannya terapi sangat jarang yang melebihi 1 poin pada skala 1-10 (contoh: seorang pasien kanker mengalami nyeri skala 7, maka akan cukup sulit untuk mendapatkan skor nyeri <6 bahkan pada pemberian analgesik adjuvan sekalipun.<sup>9,13</sup> Uji klinis skala besar (OPTION-DM) oleh Tesfaye

*et al.* menyimpulkan terapi kombinasi antara amitriptilin dan pregabalin memiliki tingkat reduksi nyeri yang lebih signifikan pada pasien nyeri diabetes retinopati dibandingkan dengan terapi tunggal.<sup>14</sup>

Mengingat hingga saat ini belum ada studi yang membahas efikasi agen tersebut pada nyeri kanker, maka perumusan masalah terfokus kepada efikasi dari kombinasi antara amitriptilin dan gabapentin. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui perbandingan derajat nyeri setelah pemberian gabapentin dan gabapentin-amitriptilin sebagai adjuvan analgetik pasien nyeri kanker di klinik nyeri RSUP H. Adam Malik Medan.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik eksperimental dengan desain *Randomized Clinical Trial* (RCT), di mana baik subjek dan relawan pengambil data tidak mengetahui yang diberikan kepada subyek tersebut adalah salah satu dari produk uji yang diujikan. Randomisasi kelompok ditentukan menggunakan perangkat lunak *randomizer*. Sistem blinding akan dibuka setelah keseluruhan uji klinis obat terhadap subyek selesai. Populasi penelitian adalah seluruh pasien nyeri kanker yang berobat di Klinik Nyeri RSUP H. Adam Malik Medan.

Sampel penelitian adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Sampel ini dibagi menjadi 2 kelompok perlakuan yang akan diobservasi pada sebelum pemberian, hari ke-1, 3, dan 7. Kelompok A menerima gabapentin dengan dosis 100 mg/8 jam PO, MST 10 mg/12 jam PO dan paracetamol 1000 mg/8 jam PO serta kelompok B menerima gabapentin dengan dosis 100 mg/8 jam PO, amitriptilin dengan dosis 12,5 mg/24 jam PO, MST 10 mg/12 jam PO dan paracetamol 1000 mg/8 jam PO. Dua kelompok sampel diobservasi sebelum pemberian (T0), hari ke-1 (T1), ke-3 (T2), dan ke-7 (T3).

Kriteria inklusi pada penelitian ini meliputi usia 18–65 tahun, pasien nyeri kanker yang berobat di Klinik Nyeri RSUP H. Adam Malik, NRS >4, pasien setuju untuk ikut serta dalam penelitian (dengan menandatangani *informed consent*), serta pasien kanker dan sudah mendapatkan MST untuk mengatasi rasa nyeri. Kriteria eksklusi yang dipakai dalam penelitian ini berupa pasien yang memiliki riwayat kontraindikasi terhadap obat-obat yang digunakan pada penelitian ini, pasien dengan gangguan fungsi ginjal, pasien kontraindikasi intake per oral (*enteral feeding*), serta IMT >25. Derajat nyeri kanker dinilai dengan (NRS, *pain detect*, dan keluhan awal pada T0, T1, T2, T3. Kemudian data dianalisis menggunakan uji t independen atau Mann-Whitney. Penelitian ini telah disetujui oleh komite etik Universitas Sumatera Utara dengan nomor surat: No.241/KEPK/USU/2023.

**Tabel 1.** Karakteristik responden

Karakteristik	Kelompok A		Kelompok B		Total	
	n	%	n	%	n	%
Usia (tahun)						
26-35	1	1,6	4	6,5	5	8,1
36-45	10	16,1	8	12,9	18	29,0
46-55	12	19,4	8	12,9	20	32,3
56-65	9	14,5	10	16,1	19	30,6
Jenis Kelamin						
Laki - laki	23	37,1	19	30,6	42	67,7
Perempuan	9	14,5	11	17,7	20	32,3
Total	32	51,6	30	48,4	62	100

## HASIL PENELITIAN

Sebanyak 62 pasien memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Dari jumlah tersebut, 30 pasien menerima regimen kombinasi gabapentin-amitriptilin dan dimasukkan ke dalam kelompok intervensi. Sementara itu, 32 pasien dengan kondisi serupa yang hanya menerima gabapentin sebagai terapi nyeri adjuvan ditempatkan dalam kelompok kontrol. Karakteristik responden penelitian disajikan pada Tabel 1.

Kelompok usia terbanyak dari total dua kelompok adalah 46–55 tahun yaitu sebanyak 20 orang (32,3%). Pada kelompok gabapentin, jumlah terbanyak terdapat pada rentang usia 46–55 tahun, yaitu sebanyak 11 orang (19,4%). Berdasarkan jenis kelamin, sebagian besar subjek penelitian adalah laki-laki, yaitu sebanyak 42 orang (67,7%), terdiri atas 23 orang (37,1%) pada kelompok gabapentin dan 19 orang (30,6%) pada kelompok kombinasi gabapentin-amitriptilin.

**Tabel 2.** Distribusi keluhan awal

Waktu	Kelompok	Keluhan Awal (%)				
		Mual	Penurunan Nafsu Makan	Muntah	Sulit Tidur	Pusing
T0	Gabapentin	53	56	16	28	47
	Kombinasi	50	40	13	43	37
T1	Gabapentin	53	56	16	28	47
	Kombinasi	50	40	13	43	37
T2	Gabapentin	25	50	0	16	38
	Kombinasi	37	30	3	17	27
T3	Gabapentin	0	16	0	3	16
	Kombinasi	0	13	0	6	13

Pada Tabel 2, keluhan awal yang paling banyak dialami pasien adalah mual, yang ditemukan pada 53% pasien di kelompok gabapentin. Keluhan ini menurun menjadi 25% pada hari ketiga dan tidak ditemukan lagi pada hari ketujuh. Keluhan penurunan nafsu makan juga paling banyak

dijumpai pada kelompok gabapentin, yaitu 56%, menurun menjadi 50% pada hari ketiga, dan kembali menurun menjadi 16% pada hari ketujuh. Keluhan muntah pada awalnya dialami oleh 16% pasien di kelompok gabapentin, dan tidak ditemukan lagi sejak hari ketiga hingga ketujuh.

**Tabel 3.** Distribusi NRS, *pain detect*, dan keluhan awal

Waktu	Data	Mean	SD	Median	Min	Max
T0	NRS	5,65	0,66	6	5	7
	<i>Pain Detect</i>	23,31	1,43	23	21	27
	Keluhan Awal	1,92	0,73	2	1	4
T1	NRS	5,65	0,66	6	5	7
	<i>Pain Detect</i>	23,31	1,43	23	21	27
	Keluhan Awal	1,92	0,73	2	1	4
T2	NRS	4,53	0,78	4	3	6
	<i>Pain Detect</i>	22,52	1,40	23	20	26
	Keluhan Awal	1,21	1,00	1	0	2
T3	NRS	3,79	0,75	4	2	5
	<i>Pain Detect</i>	19,65	2,68	20	14	25
	Keluhan Awal	0,34	0,48	0	0	1

Keluhan sulit tidur paling banyak ditemukan pada kelompok kombinasi (43%), menurun menjadi 17% pada hari ketiga dan 6% pada hari ketujuh. Sementara itu, keluhan pusing paling banyak dialami pada kelompok gabapentin (47%), menurun menjadi 38% pada hari ketiga, dan kembali turun menjadi 16% pada hari ketujuh. Pada Tabel 3 dapat dilihat rerata (SD) dan median (min–maks) untuk skor NRS pada T0 adalah sebesar 5,65 (0,66) dan 6 (5–7), sedangkan skor *pain detect* pada T0 adalah 23,31 (1,43) dan 23 (21–27).

Pada T1, rerata (SD) dan median (min–maks) skor NRS adalah 5,65 (0,66) dan 6 (5–7); *pain detect* 23,31 (1,43) dan 23 (21–27); serta keluhan awal 1,92 (0,73) dan 2 (1–4). Pada T2, rerata (SD) dan median (min–maks) skor NRS adalah 4,53 (0,78) dan 4 (3–6); *pain detect* 22,52 (1,40) dan 23 (20–26); serta keluhan awal 1,21 (1,00) dan 1 (0–2). Pada T3, rerata (SD) dan median (min–maks) skor NRS adalah 3,79 (0,75) dan 4 (2–5); *pain detect* 19,65 (2,68) dan 20 (14–25); serta keluhan awal 0,34 (0,48) dan 0 (0–1).

**Tabel 4.** Perbandingan data pada seluruh waktu pengukuran

Data	Waktu	Kelompok A		Kelompok B		P value <sup>a</sup>	P value <sup>b</sup>
		Mean	SD	Mean	SD		
NRS	T0	5,63	0,61	5,67	0,71	<0,001	0,805
	T1	5,63	0,61	5,67	0,71		0,805
	T2	4,66	0,75	4,40	0,81		0,201
	T3	4,03	0,59	3,53	0,82		0,009
Pain Detect	T0	23,00	1,52	23,63	1,27	<0,001	0,082
	T1	23,00	1,52	23,63	1,27		0,082
	T2	22,25	1,52	22,8	1,21		0,123
	T3	19,47	2,50	19,83	2,89		0,597
Keluhan Awal	T0	2,00	0,80	1,83	0,65	<0,001	0,374
	T1	2,00	0,80	1,83	0,65		0,374
	T2	1,28	0,58	1,13	0,63		0,340
	T3	0,34	0,48	0,33	0,48		0,932

<sup>a</sup>Uji Friedmann

<sup>b</sup>Uji Mann-Whitney

Secara statistik, baik pemberian gabapentin tunggal maupun kombinasi gabapentin-amitriptilin terbukti mampu menurunkan intensitas nyeri kanker yang dirasakan pasien berdasarkan pengukuran skala NRS dan *pain detect*. Temuan ini didukung oleh hasil analisis pada Tabel 4, di mana uji beda pada seluruh waktu pengukuran menunjukkan perbedaan yang signifikan pada kelompok gabapentin untuk data NRS dan *pain detect* ( $p < 0,001$ ). Hal serupa juga ditemukan pada data keluhan awal, dengan perbedaan yang signifikan ( $p < 0,001$ ). Dengan demikian, kedua regimen terapi menunjukkan perubahan bermakna terhadap tingkat nyeri dan keluhan awal secara keseluruhan. Pada hari pertama (T1), ketiga (T2), dan

ketujuh (T3), tingkat nyeri berdasarkan NRS dan *pain detect* menunjukkan penurunan yang lebih besar pada kelompok kombinasi dibandingkan kelompok gabapentin tunggal. Namun, perbedaan tersebut tidak signifikan secara statistik ( $p > 0,05$ ) pada seluruh waktu pengukuran, kecuali pada variabel NRS di hari ketujuh (T3), di mana kelompok gabapentin memiliki rerata  $4,03 \pm 0,59$  dan kelompok kombinasi  $3,53 \pm 0,82$  ( $p = 0,009$ ). Hasil ini mengindikasikan bahwa perbedaan bermakna baru muncul pada hari ketujuh setelah observasi, meskipun secara umum regimen kombinasi menunjukkan efektivitas yang lebih baik dalam menurunkan nyeri dibandingkan gabapentin tunggal.

Pada Tabel 5, terlihat bahwa baik regimen gabapentin tunggal maupun kombinasi mampu menurunkan skala nyeri yang dialami pasien. Nilai rerata penurunan nyeri lebih besar pada kelompok kombinasi, sesuai dengan hipotesis penelitian. Namun, tidak ditemukan perbedaan selisih yang signifikan antara T2 dan T1 pada kedua kelompok, baik pada skala NRS ( $p=0,059$ ), *pain detect* ( $p=0,485$ ), maupun keluhan awal ( $p=0,943$ ).

Terdapat perbedaan selisih yang signifikan antara T3 dan T2 pada kedua kelompok terhadap skor NRS ( $p=0,035$ ), tetapi tidak ditemukan perbedaan signifikan pada *pain detect* ( $p=0,959$ ) maupun keluhan awal ( $p=0,296$ ). Secara keseluruhan, tren penurunan tingkat nyeri dapat diamati pada kedua kelompok, dengan penurunan yang lebih besar pada kelompok kombinasi, meskipun signifikansi statistik hanya terlihat pada interval T3–T2 berdasarkan skala NRS ( $p=0,035$ ).

**Tabel 5.** Perbandingan selisih data pada setiap waktu pengukuran

Waktu	Data	Kelompok A	Kelompok B	P value <sup>b</sup>
		$\Delta$ Mean	$\Delta$ Mean	
T2 - T1	NRS	-0,99	-1,27	0,059
	<i>Pain Detect</i>	-0,75	-0,83	0,485
	Keluhan Awal	-0,72	-0,70	0,943
T3 - T2	NRS	-0,63	-0,87	0,035
	<i>Pain Detect</i>	-2,78	-3,00	0,959
	Keluhan Awal	0,94	-0,80	0,296

<sup>b</sup>Uji Mann-Whitney

## PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa kedua regimen yang diuji efektif menurunkan intensitas nyeri pada pasien dalam periode satu minggu setelah pemberian dosis pertama. Penurunan skala nyeri yang konsisten pada berbagai titik waktu pengukuran memperkuat temuan bahwa baik gabapentin maupun kombinasi gabapentin dengan amitriptilin memiliki efek analgesik yang nyata. Namun, ketika kedua kelompok dibandingkan, tambahan amitriptilin (12,5 mg/24 jam) pada regimen gabapentin (100 mg/8 jam) tidak memberikan peningkatan efikasi yang signifikan. Hasil ini mengindikasikan bahwa manfaat adjuvan amitriptilin dalam konteks terapi nyeri neuropatik pada pasien kanker mungkin terbatas, terutama pada dosis rendah seperti yang digunakan dalam studi ini.

Temuan ini sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa penggunaan antidepresan trisiklik sebagai tambahan pada terapi berbasis gabapentin belum tentu meningkatkan efek analgesik secara bermakna. Efektivitas kombinasi tersebut dapat bergantung pada dosis, durasi pemberian, serta karakteristik pasien, termasuk variasi dalam jenis dan derajat

nyeri neuropatik. Hingga saat ini, penelitian yang membandingkan perbedaan efikasi dari berbagai analgesik adjuvan non-opioid pada pasien nyeri kanker masih belum terlalu umum dijumpai. Sebagai contoh, suatu studi RCT oleh Lamba *et al.* yang membandingkan kombinasi antara gabapentin + amitriptilin vs. pregabalin + amitriptilin merupakan salah satu studi terbaru yang membahas analgesik adjuvan untuk nyeri kanker. Penelitian tersebut menyimpulkan kelompok yang diadministrasikan pregabalin 75 mg/hari lebih baik dalam mereduksi nyeri dibandingkan dengan pemberian gabapentin 300 mg, dengan tambahan tidak adanya perbedaan yang bermakna pada kejadian keluhan awal imbas terapi.<sup>15</sup> Meskipun demikian, fokus utama studi tersebut cukup berbeda dengan yang peneliti lakukan dengan menjadikan amitriptilin 12,5 mg/hari sebagai variabel pembeda pada intervensi nyeri pasien.

Performa dari gabapentin dan amitriptilin sendiri juga diketahui tidak terlalu berbeda satu sama lain. Studi RCT lainnya oleh Banerjee *et al.* menyebutkan keduanya memiliki efikasi yang serupa dalam mereduksi skala nyeri pasien kanker pada penelitiannya (gabapentin  $8,43 \pm$

0,10 ke  $5,56 \pm 0,08$ ; vs. amitriptilin  $8,42 \pm 0,10$  ke  $5,48 \pm 0,08$ ). Efek samping yang dilaporkan juga tidak menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna kecuali pada kondisi hipotensi postural yang secara signifikan lebih umum pada kelompok amitriptilin (25,0% vs. 5,0%).<sup>16</sup>

Mishra *et al.* melaporkan hasil serupa terhadap perbandingan efikasi dari gabapentin, pregabalin, atau amitriptilin yang dibandingkan dengan plasebo. Pada studi tersebut, semua analgesik adjuvan yang diberikan mampu mereduksi skala nyeri VAS dari rentang 7-8 hingga 2-3. Lebih lanjut, Mishra *et al.* juga menyebutkan adanya kemungkinan berupa kelompok plasebo akan mengalami reduksi skala nyeri yang relatif lebih bermakna secara statistik dari  $7,47 \pm 1,0$  hingga  $3,4 \pm 0,7$ , walaupun kelompok plasebo 100,0% masih memerlukan dosis morfin di setiap kunjungannya.<sup>17</sup> Mekanisme aksi dari gabapentin sendiri adalah mereduksi densitas dari kanal kalsium *voltage-gated* pada sisi pre-sinaptik dan pelepasan dari neurotransmitter eksitatorik melalui inhibisi dari aksi sub-unit  $\alpha 2\delta-1$ . Secara singkat, gabapentin merupakan analog dari GABA (*gamma aminobutyric acid*) yang pada dasarnya berfungsi untuk mereduksi eksitabilitas dari sel neuron.<sup>18,19</sup> Di sisi lain, amitriptilin sebagai suatu TCA mampu meningkatkan neurotransmisi noradrenergik dan serotonergik melalui blokade dari transporter norepinefrin atau serotonin (NET/SERT) pada terminal pre-sinaptik.<sup>20</sup> Sebagai konsekuensinya, amitriptilin mampu memblokir reuptake dari neurotransmitter serotonin dan norepinefrin, yang akan menginduksi kaskade analgesik terutama pada kasus nyeri neuropatik.<sup>21</sup>

Distribusi dari keluhan awal pada dasarnya cukup serupa satu sama lain. Menariknya, penambahan obat pada regimen kombinasi tidak selalu menjadi faktor yang memperparah keluhan awal pada kelompok gabapentin saja. Teori dasar dalam pemahaman farmakologi adalah menambahkan zat atau agen lain ke suatu individu dapat diartikan sebagai menambahkan efek terapi maupun keluhan awal yang mungkin muncul. Di sisi lain, studi ini mengobservasi bahwasannya persentase individu yang mengalami keluhan awal relatif lebih rendah di kelompok kombinasi pada T1 seperti halnya mual (50,0% vs. 53,0%), penurunan nafsu

makan (40,0% vs. 56,0%), muntah (13,0% vs. 16,0%), dan pusing (37,0% vs. 47,0%); meskipun jumlah pasien yang mengalami kesulitan tidur juga cukup banyak dan relevan pada kelompok kombinasi. Deskripsi kejadian pada T2 dan T3 masih menunjukkan pola yang serupa dengan T1, walaupun terdapat penurunan jumlah kejadian keluhan awal seperti mual/muntah ke angka 0 di akhir *follow-up*.

Penggunaan gabapentin sendiri diasosiasikan dengan persentase dan derajat keluhan awal yang relatif minimal. Beberapa keluhan awal klasik seperti somnolen (20,0%), kelelahan (18,0%), pusing berputar (18,0%), ataksia (13,0%), astenia (6,0%), dan nyeri kepala telah dilaporkan sebagai akibat dari penggunaan gabapentin meskipun pada akhirnya keluhan awal-nya tersebut dianggap minimal.<sup>19,22</sup> Di sisi lain, mengingat amitriptilin juga merupakan suatu blokade reseptor alfa-adrenergik, maka keluhan awal seperti hipotensi ortostatik, *dizziness*, dan sedasi akan mungkin ditemukan pada pasien tertentu. Gangguan lainnya pada sistem kardiovaskular seperti aritmia (misalnya pemanjangan gelombang QT) juga mungkin ditemukan. Keluhan awal kolinergik imbas amitriptilin yang dapat ditemukan adalah pandangan kabur, mulut kering, retensi urin, takikardi, glaukoma sudut tertutup, kebingungan (*confusion*), hingga delirium. Lebih lanjut, amitriptilin juga dapat meningkatkan nafsu makan sebagai akibat mekanisme terapeutiknya yang berikatan dengan reseptor histamin (H1). Hal tersebut juga yang mungkin menjelaskan angka persentase kejadian penurunan nafsu makan yang lebih rendah pada studi ini (40,0% pada kelompok kombinasi vs. 56,0% pada kelompok gabapentin), maupun angka kejadian muntah yang juga lebih rendah pada pasien yang mendapatkan amitriptilin + gabapentin.<sup>20</sup>

Analisis terhadap signifikansi nilai delta rata-rata ( $\Delta$ mean) dari penurunan nilai NRS, *pain detect*, hingga angka kejadian keluhan awal juga telah dilakukan pada studi ini. Pada rentang waktu analisis T2-T1, tidak ditemukan perubahan nilai mean yang bermakna pada ketiga variabel yang dinilai, meskipun secara statistik terhadap reduksi dari skala nyeri maupun angka kejadian keluhan awal yang dilaporkan. Meskipun demikian, pada rentang waktu analisis T3-T2 dijumpai

perbedaan dari  $\Delta$ mean yang signifikan antara kelompok gabapentin dan kombinasi pada skala NRS (-0,63 vs. -0,87;  $P=0,035$ ). Temuan tersebut menyugesti adanya kemungkinan efek analgesik dari regimen kombinasi baru ditemukan efektif pada rentang waktu T3-T2 menggunakan skala nyeri NRS, walaupun pada skala nyeri *pain detect* hasil yang sama tidak dijumpai. Kesimpulan yang sama juga dapat diambil melalui analisis terhadap perubahan angka kejadian keluhan awal yang menyatakan tidak terdapat perbedaan antara kelompok gabapentin/kombinasi, sehingga menyatakan pemberian amitriptilin bersama dengan gabapentin aman secara klinis mungkin dapat dilakukan berdasarkan temuan pada studi ini.

Temuan tersebut juga mendukung pernyataan sebelumnya yang menyatakan adanya temuan perubahan nilai NRS yang signifikan pada rentang waktu T3-T2, namun tidak dijumpai pada skala *pain detect*. Hal tersebut sangat mungkin dilatarbelakangi oleh perbedaan dari variabel kuesioner, sehingga beberapa hal khusus dari skala *pain detect* yang secara kuantitatif lebih banyak variabelnya sangat mungkin dianggap sebagai penyebab dari kesimpulan tersebut.

Beberapa keluhan dominan yang populasi dengan nyeri neuropati seperti nyeri dengan sensasi terbakar akibat kejadian *small fiber neuropathy (pain-dominant)* maupun *large fiber neuropathy (ataxia-predominant)* dapat terjadi oleh karena perbedaan dari ukuran serabut saraf yang terlibat. Dalam mengklasifikasikan jenis neuropati sensoris dengan tujuan rasionalisasi terapi, ukuran dari serabut saraf dan derajat mielinisasi memiliki peranan yang cukup penting. Pada penilaian *small fiber neuropathies*, serabut saraf somatik kecil ( $A\delta$  dan serabut saraf tipe C tidak termielinisasi) dinilai berperan penting oleh karena kemampuannya dalam meneruskan sinyal *noxious* dan *thermal* serta meregulasi fungsi simpatik maupun parasimpatetik preganglion. Gangguan pada keutuhan serabut saraf tersebut dapat berakibat pada gejala parestesia yang disertai dengan sensasi terbakar dan nyeri menusuk. Di sisi lain, *large fiber neuropathies* terjadi sebagai akibat disrupsi dari serabut saraf  $A\beta$  yang meregulasi sinyal proprioseptif (getaran dan sentuhan). Dengan demikian, penatalaksanaan dari

keduanya cukup berbeda, di mana *small fiber neuropathies* lebih terfokus kepada medikasi analgesik antikonvulsan (pregabalin dan oxcarbazepine), SNRI (duloxetine), TCA, opioid, hingga botulinum toxin A.<sup>23,24</sup>

Karakteristik penilaian nyeri menggunakan skala NRS yang berbasis rentang 0–10 pada dasarnya bersifat sangat sederhana. Secara teori, skala tersebut dapat dikategorikan menjadi: 0 (tidak nyeri), 1–3 (nyeri ringan), 4–6 (nyeri sedang), dan 7–10 (nyeri berat). Sebaliknya, skala *pain detect* menilai nyeri dengan mempertimbangkan berbagai aspek lain, seperti sensasi terbakar (*burning sensation*), kesemutan (*tingling*), dan gejala lain yang diukur melalui delapan variabel dengan enam tingkat penilaian (*never, hardly noticed, slightly, moderately, strongly, very strongly*), dengan skor maksimal 38. Dengan demikian, pasien dengan nyeri neuropatik umumnya lebih mudah dan nyaman mendeskripsikan kondisi yang dialaminya menggunakan skala *pain detect*, karena instrumen ini menangkap persepsi subjektif pasien dengan lebih komprehensif dibandingkan NRS. Oleh karena itu, meskipun penurunan nilai NRS pada kelompok kombinasi tampak lebih besar, hasil tersebut belum tentu tercermin secara sepadan pada skala *pain detect*. Keterbatasan ini dapat menjadi salah satu rekomendasi untuk penelitian selanjutnya agar menggunakan instrumen penilaian nyeri neuropatik yang lebih komprehensif.

## SIMPULAN

Terdapat penurunan derajat nyeri antara sebelum dan sesudah pemberian gabapentin maupun gabapentin-amitriptilin (kombinasi) yang dapat diobservasi pada hari pertama, ketiga, dan ketujuh, meskipun secara statistik tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kedua regimen kecuali pada hari ketujuh berdasarkan variabel NRS. Sementara itu, tidak dijumpai perbedaan yang signifikan pada pengukuran nyeri menggunakan *pain detect*. Berdasarkan penilaian klinis derajat nyeri penggunaan kombinasi lebih baik dibandingkan gabapentin dalam menangani nyeri. Terdapat perbaikan derajat nyeri yang signifikan antara sebelum dan setelah pemberian gabapentin

dan gabapentin-amitriptilin sebagai adjuvan analgetik pasien nyeri kanker, dimana dijumpai sebelum pemberian diperoleh derajat nyeri sedang kemudian setelah pemberian diperoleh derajat nyeri ringan.

Keluhan awal pada gabapentin dijumpai lebih banyak dibandingkan dengan gabapentin-amitriptilin secara keseluruhan. Namun jika ditelaah lebih dalam, pada kelompok gabapentin-amitriptilin dijumpai keluhan awal mual, penurunan nafsu makan, muntah, dan pusing yang lebih rendah, namun keluhan awal sulit tidur yang lebih tinggi jika dibandingkan gabapentin. Lalu terdapat penurunan kejadian keluhan awal pada kedua kelompok perlakuan seiring waktu penggunaan obat.

### KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

### UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada pihak Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara yang sudah memberikan izin dalam penelitian. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada pihak RSUP H. Adam Malik Medan yang sudah memberikan tempat, sarana, dan prasarana selama penelitian berlangsung. Ucapan terima kasih disampaikan juga kepada pihak-pihak yang membantu selama penelitian berlangsung.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Neufeld NJ, Elnahal SM, Alvarez RH. Cancer pain: a review of epidemiology, clinical quality and value impact. *Future Oncol*. 2017 Apr;13(9):833-41. doi: 10.2217/fon-2016-0423.
2. Lukman G, Harjanto E. Tata laksana farmakologis nyeri kanker. *Indonesian Journal of Cancer*; 1. Epub ahead of print 2007. doi: 10.33371/ijoc.v1i3.23.
3. Magee D, Bachtold S, Brown M, Farquhar-Smith P. Cancer pain: where are we now? *Pain Manag*. 2019 Jan 1;9(1):63-79. doi: 10.2217/pmt-2018-0031.
4. Adam R, De Bruin M, Burton CD, et al. What are the current challenges of managing cancer pain and could digital technologies help?. *BMJ Support Palliat Care* 2018; 8: 204–12. doi: 10.1136/bmjspcare-2016-001232.
5. van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016 Jun;51(6):1070-90.e9. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340.
6. World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018.
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Layanan paliatif bebaskan nyeri kanker [Internet]. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. Available from: <https://kemkes.go.id/id/layanan-paliatif-bebaskan-nyeri-kanker>.
8. Subeki F, Wijaya DW, Bangun CG, Amelia R. Perbandingan derajat nyeri setelah pemberian gabapentin dan amitriptilin sebagai adjuvan analgetik pasien nyeri kanker di poli nyeri RSUP H.Adam Malik Medan. *Jurnal Anestesi Perioperatif*. 2023;11(2):61-9. doi: 10.15851/jap.v11n2.3000.
9. Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. *Palliat Med*. 2011 Jul;25(5):553-9. doi: 10.1177/0269216310378546.
10. Shinde S, Gordon P, Sharma P, Gross J, Davis MP. Use of non-opioid analgesics as adjuvants to opioid analgesia for cancer pain management in an inpatient palliative unit: does this improve pain control and reduce opioid requirements? *Support Care Cancer*. 2015 Mar;23(3):695-703. doi: 10.1007/s00520-014-2415-9.
11. Chapman EJ, Edwards Z, Boland JW, Maddocks M, Fettes L, Malia C, Mulvey MR, Bennett MI. Practice review: Evidence-based and effective management of pain in patients with advanced cancer. *Palliat Med*. 2020 Apr;34(4):444-53. doi: 10.1177/0269216319896955.
12. Smith DK, Cmelak A, Niermann K, Ghiam M, Lou D, Gilbert J, et al. Preventive use of gabapentin to decrease pain and systemic

- symptoms in patients with head and neck cancer undergoing chemoradiation. *Head Neck*. 2020 Dec;42(12):3497-505. doi: 10.1002/hed.26407.
13. Smith TJ, Saiki CB. Cancer Pain Management. *Mayo Clin Proc*. 2015 Oct;90(10):1428-39. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.08.009.
  14. Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, White D, Bradburn M, Julious S, et al.; OPTION-DM trial group. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial. *Lancet*. 2022 Aug 27;400(10353):680-690. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01472-6.
  15. Lamba N, Pareek A, Dhal S, Goyal S, Makkar R, Sarna S, et al. A comparative study to analyze the effect of gabapentin with amitriptyline versus pregabalin with amitriptyline in neuropathic pain in cancer patients undergoing palliative care. *Acta Medica Int*. 2022; 9: 124. doi: [https://doi.org/10.4103/ amit.amit\\_64\\_22](https://doi.org/10.4103/ amit.amit_64_22).
  16. Banerjee M, Pal S, Bhattacharya B, Ghosh 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 Jul-Aug;45(4):334-8. doi: 10.4103/0253-7613.115000.
  17. Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, Rana SP, Upadhyay SP. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care*. 2012 May;29(3):177-82. doi: 10.1177/1049909111412539.
  18. Kukkar A, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. *Arch Pharm Res*. 2013 Mar;36(3):237-51. doi: 10.1007/s12272-013-0057-y.
  19. Yasaei R, Katta S, Patel P, Saadabadi A. Gabapentin. 2024 Feb 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630280/>
  20. Thour A, Marwaha R. Amitriptyline. [Updated 2023 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537225/>.
  21. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005 Jun;96(6):399-409. doi: 10.1111/j.1742-7843.2005.pto\_96696601.x.
  22. Quintero GC. Review about gabapentin misuse, interactions, contraindications and side effects. *J Exp Pharmacol*. 2017 Feb 9;9:13-21. doi: 10.2147/JEP.S124391.
  23. Cascio MA, Mukhdomi T. Small Fiber Neuropathy. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35881752/>
  24. Gomatos EL, Dulebohn SC, Rehman A. Sensory Neuropathy. 2024 Feb 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644446/>