

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker atau tumor malignan merupakan suatu penyakit neoplastik yang disebabkan oleh pertumbuhan sel yang abnormal dan tidak terkendali. Sel kanker dapat menginvasi jaringan disekitarnya dan dapat bermetastasis pada stadium kanker yang sudah lanjut.^{1,2} Menurut data statistik *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) 2018, kanker merupakan salah satu penyakit tidak menular dengan angka pertumbuhan kasus yang cukup tinggi dengan jumlah kasus baru yang tercatat pada tahun 2018 mencapai 18.1 juta kasus di seluruh dunia.²

Menurut Pusat Data dan Teknologi Informasi (PUSDATIN) Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2018, prevalensi kanker di Indonesia tercatat sekitar 1.49 kasus per 1000 penduduk. Hal ini menandakan adanya peningkatan jumlah kasus dari tahun 2013, dimana prevalensi kanker di Indonesia hanya mencapai 1.4 kasus per 1000 penduduk. Prevalensi kanker di Sumatera Barat sendiri menempati urutan kedua tertinggi di Indonesia yaitu mencapai 2.47 per 1000 penduduk di tahun yang sama.³

Kanker disebabkan oleh suatu proses yang disebut karsinogenesis. Karsinogenesis adalah proses perkembangan sel normal menjadi sel kanker melalui perubahan fenotip maupun genotip sel. Proses karsinogenesis pada sel ini sendiri terdiri dari empat tahap yaitu inisiasi, promosi, konversi maligna dan progresi. Keempat tahap ini menyebabkan perubahan pada sel tubuh normal mulai dari pembentukan DNA mutan yaitu DNA hasil ikatan kovalen antara karsinogen dengan DNA sel normal, gangguan proliferasi sel, pembentukan lesi prakanker, perkembangan sel kanker menjadi ganas, hingga terjadi sel kanker dapat bermetastasis pada stadium lanjut.^{4,5}

Tahapan karsinogenesis ini seiring berjalannya waktu akan menimbulkan keluhan klinis pada pasien. Kanker memiliki beberapa manifestasi klinis diantaranya mual, muntah, anoreksia, malaise, diare, demam, konstipasi serta nyeri kronis. Intensitas dan jenis keluhan yang dilaporkan pasien kanker bermacam-macam tergantung pada ukuran, lokasi, metastasis kanker, dan efek pengobatan dari kanker tersebut.⁶ Keluhan tersering yang dialami oleh pasien kanker ialah keluhan

nyeri dengan prevalensi 40-50%, diikuti dengan keluhan gejala konstitusional yaitu demam, astenia, anoreksia dan malaise (17,3%), serta gejala gastrointestinal mual, muntah, diare, konstipasi (11%).^{7,8}

Nyeri kanker dapat diklasifikasikan menjadi nyeri nosiseptif, nyeri neuropatik dan nyeri campuran. Prevalensi jenis nyeri tersering yang dialami oleh pasien kanker ialah nyeri nosiseptif (59%), nyeri campuran nosiseptif-neuropatik (20.1%), nyeri neuropatik (19%). Nyeri kanker baik nyeri nosiseptif, nyeri neuropatik maupun nyeri campuran memiliki tingkat keparahan nyeri atau intensitas nyeri yang beragam. Tingkat intensitas nyeri ini sangat berpengaruh terhadap kualitas hidup penderita kanker dan pemilihan jenis terapi nyeri ke depannya.⁹

Tingkat intensitas nyeri dapat diukur melalui beberapa metode pengukuran nyeri seperti *numeric rating scale* (NRS), *visual analog scale* (VAS), *verbal rating scale* (VRS), dan *Wong-Baker faces rating scales*.¹⁰ Salah satu metode pengukuran intensitas nyeri yang paling sederhana dan sering digunakan untuk mengelompokkan berat-ringannya nyeri ialah metode NRS.^{8,11} Menurut metode ini, nyeri dapat dikelompokkan berdasarkan intensitasnya menjadi nyeri ringan dengan skor nyeri 1-3, nyeri sedang dengan skor 4-6, dan nyeri berat dengan skor 7-10.¹⁰

Intensitas keparahan nyeri yang dialami pasien kanker sangat mempengaruhi kualitas hidup pasien tersebut. Semakin berat nyeri yang dirasakan maka semakin besar pula pengaruhnya terhadap fungsi fisik dan psikis pasien dan kemudian berimbas pada penurunan kualitas hidup pasien. Dampak nyeri kanker terhadap kualitas hidup pasien dapat dinilai melalui tujuh domain utama pada kuesioner penilaian nyeri *brief pain inventory* (BPI) yaitu aktivitas umum, kemampuan berjalan, aktivitas sehari-hari, *mood*, hubungan interpersonal, tidur, dan *enjoyment of life*.¹²

Pada studi *crosssectional* yang dilakukan Johnson et al tahun 2014, sekitar 52,96% dari 1166 pasien kanker mengeluhkan nyeri dengan intensitas sedang-berat. Pada penelitian yang sama didapatkan 52,92% pasien mengalami gangguan tidur sedang-berat, 48,54% mengalami gangguan mood sedang-berat, 45,88% mengalami gangguan aktivitas umum sedang-berat, 43,74% mengalami gangguan aktivitas sehari-hari, 41,77% mengalami gangguan berjalan sedang-berat, 45,63% mengalami gangguan *enjoyment of life* sedang-berat, dan 34,99% mengalami

gangguan hubungan interpersonal sedang-berat. Untuk mengantisipasi perburukan aspek kualitas hidup pasien secara lebih lanjut maka diperlukan perencanaan dan manajemen nyeri kanker yang matang dan efektif.¹²

Tatalaksana nyeri yang adekuat dapat diwujudkan melalui pedoman pengobatan nyeri yang efektif dan teruji secara *evidence based medicine*. Pedoman pengobatan nyeri yang telah digunakan sebagai acuan dasar manajemen nyeri oleh klinisi selama bertahun-tahun adalah panduan tatalaksana nyeri WHO tahun 1986 dengan prinsip WHO-*three step ladder*.¹³ Berdasarkan prinsip *three-step ladder*, pemilihan jenis analgesik dan pemberian dosis terapi disesuaikan berdasarkan intensitas nyeri pasien.¹⁴ Dari seluruh kejadian kanker yang terjadi di dunia, dilaporkan sekitar 38% pasien mengalami nyeri dengan intensitas sedang hingga berat.¹⁵ Hal ini melatarbelakangi pemberian opioid sebagai modalitas utama terapi langkah ke-III nyeri kanker.¹⁴

Morfin merupakan opioid analgesik paling dasar yang telah digunakan sebagai *gold standard* manajemen nyeri sedang-berat dan merupakan obat pembanding terhadap agen opioid lainnya. Morfin oral telah digunakan dalam terapi nyeri kanker sejak 1950.¹⁶ Morfin diekstraksi dari getah tanaman opium atau *Papaver somniferum*. Morfin juga dijadikan terapi standar nyeri kanker karena memiliki efektivitas yang sangat baik dalam mengobati nyeri dengan keberhasilan terapi mencapai 74% dari seluruh pasien yang diberikan morfin.¹⁷

Morfin dikenal memiliki variasi responsivitas antar individu yang luas yang menyebabkan sekitar 26% pasien yang diterapi morfin tidak mencapai kontrol nyeri yang adekuat.¹⁸ Di samping itu, efek terapeutik yang dihasilkan selama pemberian morfin kerap pula diiringi dengan efek samping yang sulit ditolerir oleh pasien.¹⁴ Menurut Wisanti et al (2016), efek samping berupa mengantuk (100%), konstipasi (57,14%), mual dan muntah (42,86%), serta vertigo (14,29%) dilaporkan pasca pemberian morfin.¹⁹ Morfin juga diketahui menyebabkan efek immunosupresif melalui penurunan aktivitas *antibody dependent cell mediated cytotoxicity* (ADCC) dan sel *natural killer* (NK) perifer.²⁰

Efek samping yang sulit ditoleransi dan insensitivitas obat yang terjadi pada beberapa pasien pasca pemberian morfin menjadi alasan perlunya alternatif terapi yang dapat menggantikan morfin dalam manajemen nyeri sedang-berat dengan

efektivitas yang hampir sama dengan resiko efek samping yang minimal.¹⁴ Menurut WHO, terdapat beberapa jenis opioid kuat yang dapat dijadikan modalitas terapi nyeri sedang-berat diantaranya morfin, metadon, oksikodon, fentanil transdermal (TD) dan buprenorfin transdermal (TD).

Studi yang dilakukan Corli O et al (2016) menunjukkan bahwa morfin, oksikodon fentanil TD, dan buprenorfin TD memiliki efektivitas yang tidak jauh berbeda dalam mengobati nyeri kanker sedang hingga berat. Akan tetapi, fentanil TD memerlukan eskalasi dosis hingga 120% untuk mencapai kontrol nyeri yang adekuat. Sementara, buprenorfin TD memiliki onset terapi yang lebih lambat dibandingkan opioid kuat lainnya. Penggunaan fentanil dan buprenorfin yang harus diiringi dengan opioid adjuvant lain seperti morfin oral untuk menangani pasien dengan nyeri kanker yang tidak stabil dapat meningkatkan kejadian efek samping opioid berat pada pasien.²¹⁻²³ Metadon diketahui memiliki efektivitas analgesik yang tidak lebih baik dibandingkan morfin dengan tingkat efek samping obat yang lebih berat akibat waktu paruh metadon yang lama yaitu 4,2-130 jam.²⁴

Oksikodon merupakan opioid dengan kemampuan analgesik yang hampir sama dengan morfin dalam tatalaksana nyeri sedang hingga berat.²⁵ Oksikodon merupakan opioid semi sintesis turunan thebain yang bekerja pada reseptor mu dan kappa di sistem saraf pusat. Oksikodon telah digunakan secara klinis sebagai terapi nyeri sejak tahun 1917 di Jerman. Tiga studi metaanalisis yang dilakukan di tahun 2012, 2018, dan 2020 melaporkan selisih penurunan skor nyeri rata-rata (API) dan persentase pasien yang mencapai kontrol nyeri adekuat (PRR) pada pemberian oksikodon dan morfin sangat tipis.²⁵⁻²⁷ Potensi analgesik yang sebanding ini digambarkan oleh bioavailabilitas oral oksikodon yang lebih tinggi daripada morfin yaitu 60-87% dengan rasio ekuianalgesik dibanding morfin 1 : 1.5-2.^{26,28,29}

Oksikodon menduduki peringkat terendah dalam kejadian diskontinuasi atau pergantian obat pada pasien kanker.²² Hal ini disebabkan tingkat kejadian efek samping oksikodon seperti muntah, konstipasi dan halusinasi paling rendah dibandingkan opioid lainnya.^{22,26,30} Menurut sebuah studi restropektif yang dilakukan Suzuki M et al (2013), proporsi pasien yang mengalami infeksi pasca pemberian morfin jauh lebih tinggi dibandingkan pasca pemberian oksikodon. Pada studi yang sama, ditemukan pula durasi efek immunosupresif oksikodon cenderung

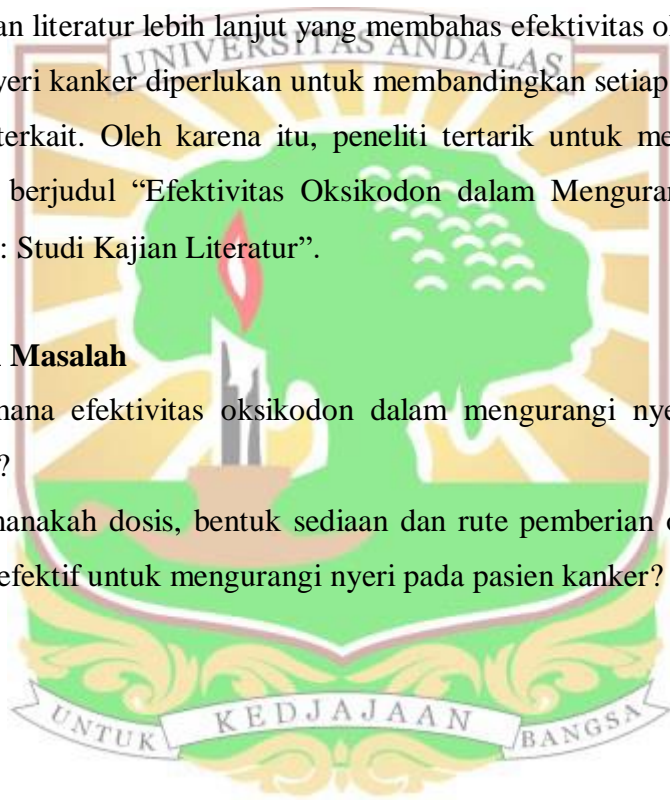
lebih singkat dibandingkan morfin yaitu hanya berlangsung selama 6 jam.³¹ Selain itu, oksikodon merupakan opioid yang paling jarang memerlukan kombinasi tambahan dengan obat analgesik lainnya.²²

Penggunaan oksikodon sebagai modalitas terapi nyeri kanker telah dibahas pada beberapa penelitian dan jurnal terkait. Namun, studi-studi tersebut dinilai belum menggambarkan efektivitas oksikodon secara menyeluruh dalam berbagai dosis dan bentuk sediaan. Penelitian-penelitian tersebut juga belum membahas secara komprehensif efektivitas oksikodon sebagai alternatif pengganti morfin pada manajemen nyeri kanker.^{14,26,29}

Tinjauan literatur lebih lanjut yang membahas efektivitas oksikodon dalam mengurangi nyeri kanker diperlukan untuk membandingkan setiap hasil penelitian terbaru yang terkait. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk membuat tinjauan literatur yang berjudul “Efektivitas Oksikodon dalam Mengurangi Nyeri pada Pasien Kanker: Studi Kajian Literatur”.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana efektivitas oksikodon dalam mengurangi nyeri pada pasien kanker?
2. Bagaimanakah dosis, bentuk sediaan dan rute pemberian oksikodon yang paling efektif untuk mengurangi nyeri pada pasien kanker?



1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan dari tinjauan literatur ini adalah untuk menggambarkan “efektivitas oksikodon dalam mengurangi nyeri pada pasien kanker”

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk menggambarkan efektivitas oksikodon dalam mengurangi nyeri pada pasien kanker
2. Untuk menggambarkan dosis, bentuk sediaan dan rute pemberian oksikodon yang paling efektif dalam mengurangi nyeri pada pasien kanker

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Praktisi Kesehatan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada praktisi terkait efektivitas oksikodon dalam mengurangi nyeri kanker serta menjadi bahan pertimbangan bagi praktisi untuk menjadikan oksikodon sebagai alternatif pengganti morfin dalam pengobatan nyeri pada pasien kanker.

1.4.2 Bagi Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi tambahan data dari penelitian yang sudah ada sebelumnya dan menjadi referensi atau rujukan terhadap penelitian selanjutnya.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan masyarakat mengenai efektivitas oksikodon dalam mengurangi nyeri kanker.