

KARYA AKHIR

EFEK PEMBERIAN TIAMIN ORAL SEBAGAI ADJUVAN OPIOID TERHADAP KADAR ENZIM CATHECOL-O-METHYLTRANSFERASE (COMT) PADA PENDERITA KANKER SERVIKS

*Effects of oral thiamine as an Opioid adjuvant on Cathecol-O-Methyltransferase
(COMT) enzyme levels in cervical cancer patients*

FERDINAN BASTIAN SIRAIT

C135171004



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**EFEK PEMBERIAN TIAMIN ORAL SEBAGAI ADJUVAN OPIOID TERHADAP
KADAR ENZIM CATHECOL-O-METHYLTRANSFERASE (COMT) PADA
PENDERITA KANKER SERVIKS**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan Oleh:

FERDINAN BASTIAN SIRAIT

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

EFEK PEMBERIAN TIAMIN ORAL SEBAGAI ADJUVAN OPIOID TERHADAP KADAR ENZIM CATHECOL-O-METHYLTRANSFERASE (COMT) PADA PENDERITA KANKER SERVIKS

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Ferdinan Bastian Sirait
Nomor Pokok : C135171004

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan
Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 08 Juli 2022

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

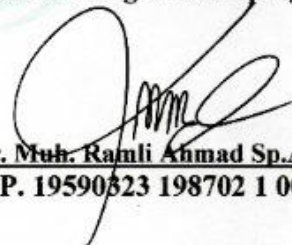
Menyetujui :

Pembimbing Utama,




dr. Nur Surya Wirawan Sp. An-KMN
NIP. 19820422 200801 1 007

Pembimbing Pendamping,



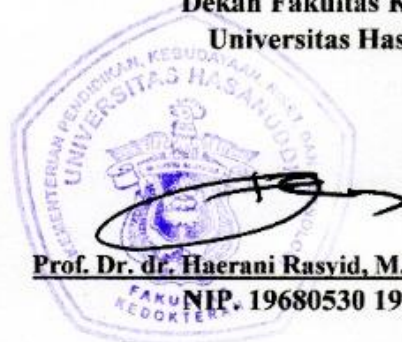
Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad Sp.An-KMN-KAO
NIP. 19590323 198702 1 001

Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Haizah Nurdin, M.Kes, Sp.An-KIC
NIP. 19810411 201404 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ferdinan Bastian Sirait

NIM : C135171004

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia mempertanggungjawabkan sekaligus bersedia menerima sanksi yang seberat-beratnya atas perbuatan tidak terpuji tersebut.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan sama sekali.

Makassar, 22 November 2022

Yang membuat pernyataan



Ferdinan Bastian Sirait

KATA PENGANTAR

Puji syukur kita panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan judul **“EFEK PEMBERIAN TIAMIN ORAL SEBAGAI ADJUVAN OPIOID TERHADAP KADAR ENZIM CATHECOL-O-METHYLTRANSFERASE (COMT) PADA PENDERTIA KANKER SERVIKS”**

Selama melaksanakan penelitian ini, banyak kendala yang peneliti hadapi, maupun kekurangan dan keterbatasan yang datangnya dari peneliti sebagai mahasiswa yang berada pada tahap belajar, namun semua kendala tersebut dapat teratasi berkat ijin Allah SWT tentunya, dan dukungan doa serta bimbingan dari semua pihak yang mungkin tidak dapat peneliti sebutkan namanya secara keseluruhan. Adapun pihak – pihak tersebut antara lain adalah :

1. Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, M. Si, selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar
2. Ibu Prof. Dr. dr. Khaerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp.GK. selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Bapak Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes, selaku wakil dekan bidang akademik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Bapak dr. Nur Surya Wirawan, M.Kes, Sp.An-KMN selaku pembimbing I dan Bapak Prof. Dr.dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-KMN-KAO selaku pembimbing II dan Bapak Dr.dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM selaku pembimbing statistik atas kesabaran dan ketekunan dalam menyediakan waktu untuk menerima konsultasi peneliti.
5. Bapak dr. Syafruddin Gaus, Ph.D, Sp.An-KMN-KNA, Bapak dr. Alamsyah Ambo Ala Husain, Sp.An-KMN dan Bapak dr. Madonna Damayanthie Datu, Sp.An-KMN, FIPM,

selaku tim penguji yang telah memberikan arahan dan masukan yang bersifat membangun untuk penyempurnaan penulisan.

6. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan seluruh direktur Rumah Sakit afiliasi dan satelit yang telah memberi segala fasilitas dalam melakukan praktek anestesi, terapi intensif dan manajemen nyeri.
7. Seluruh keluarga; orang tua, istri dan anak yang telah memberikan dorongan dan dukungan baik moral, materil, serta doa yang tulus.
8. Semua pihak yang telah membantu dalam rangka penyelesaian penelitian ini, baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Peneliti menyadari bahwa tulisan ini jauh dari sempurna, untuk itu kritik dan saran yang sifatnya membangun sangat peneliti harapkan untuk penyempurnaan penulisan selanjutnya. Di samping itu peneliti juga berharap semoga penelitian ini bermanfaat bagi peneliti dan bagi nusa dan bangsa.

Makassar, Juli 2022

Peneliti

ABSTRAK

FERDINAN BASTIAN SIRAIT. *Efek Pemberian Tiamin Oral Sebagai Adjuvant Opioid terhadap Kadar Enzim Cathecol-O-Methyltransferase (COMT) pada Penderita Kanker Serviks (dibimbing oleh Nur Surya Wirawan dan Muh. Ramli Ahmad).*

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 mengetahui efek pemberian tiamin oral sebagai *adjuvan opioid* terhadap kadar COMT pada penderita kanker serviks. Penelitian ini merupakan penelitian percobaan semu dengan desain prauji-pascauji kelompok kontrol, Subjek penelitian berjumlah 32 pasien kanker serviks yang mengalami nyeri kanker yang dibagi ke dalam dua kelompok (kelompok perlakuan dan kontrol). Kelompok perlakuan mendapatkan morfin ditambah dengan tiamin 500 mg/8 jam/oral dan kelompok kontrol 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. Dari 32 pasien kanker serviks yang diteliti didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan perubahan tingkat NRS dan kadar COMT pada kelompok perlakuan yang diberikan tiamin. Pemberian tiamin dapat menurunkan kadar enzim COMT dan secara klinis menurunkan NRS pada pasien dengan kanker serviks.

Kata kunci: nyeri kanker, kanker serviks, tiamin, COMT, NRS



ABSTRACT

FERDINAN BASTIAN SIRAIT. *The Effects of Oral Thiamine as an Opioid Adjuvant on Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Enzyme Level in Cervical Cancer Patients* (supervised by Nur Surya Wirawan and Muh. Ramli Ahmad)

The high prevalence of cancer pain shows that a lot of 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 Catechol-O-Methyltransferase (COMT) enzyme level. To assess the effect of oral thiamine as an opioid adjuvant on Catechol-O-Methyltransferase (COMT) enzyme level in cervical cancer patients. This research was a quasi-experimental study with a pretest-posttest control group design. Patients in this study consisted of 32 cervical cancer patients who experienced cancer pain which were divided into two groups (treatment and control groups). Treatment group received morphine plus thiamine 500 mg/8 hours/oral, and 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 four hours after the last thiamine administration to check COMT level. Then the data collection and analysis were being evaluated. From 32 cervical cancer patients studied, there are differences in changes in NRS level and COMT level in the thiamine treatment group. The administration of thiamine can reduce COMT enzyme level and clinically reduce NRS in cervical cancer patients.

Keywords: Cancer pain, cervical cancer, thiamine, COMT, NRS



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	
HALAMAN PENGAJUAN.....	i
LEMBAR PENGESAHAN (TESIS).....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iii
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang Masalah	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Hipotesis Penelitian	5
1.5. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Nyerri	7
2.2. Tiamin.....	18
2.3. Enzim Catechol-O-methyltransferase (COMT).....	29
2.4. Metode Elisa	35
BAB III KERANGKA TEORI	
3.1. Kerangka Teori.....	37
BAB IV KERANGKA KONSEP	
4.1. Kerangka Konsep	38
BAB V METODE PENELITIAN	
5.1. Desain Penelitian	39
5.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	39
5.3. Populasi.....	39
5.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	39

5.5. Perkiraan Besar Sampel.....	39
5.6. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi.....	40
5.7. Kriteria Drop Out.....	40
5.8. Ijin Penelitian dan Rekomendasi Persetujuan Etik	40
5.9. Metode Kerja.	41
5.10. Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel	42
5.11. Definisi Operasional	42
5.12. Kriteria Objektif.....	43
5.13. Pengolahan dan Analisa Data	43
BAB VI HASIL PENELITIAN	
6.1. Hasil.....	45
BAB VII PEMBAHASAN	
7.1. Pembahasan.....	49
BAB VIII KESIMPULAN DAN SARAN	
8.1. Kesimpulan.....	53
8.2. Saran.	53
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

No. Tabel	Judul Tabel	Hal
Tabel 1	Sumber makanan tiamin.....	20
Tabel 2	.Hubungan Faktor genomic dan tiamin pada kanker.....	28

DAFTAR GAMBAR

No. Gambar	Judul Gambar	Hal
Gambar 1	Jalur nyeri.....	10
Gambar 2	Mekanisme nyeri kanker.....	13
Gambar 3	Numeric pain rating scale.....	17
Gambar 4	Tangga obat analgesik.....	18
Gambar 5	Derivat tiamin.....	19
Gambar 6	Konsentrasi tiamin oral didalam darah.....	21
Gambar 7	Mekanisme kerja tiamin sebagai koenzim.....	23
Gambar 8	Patogenesis kematian sel pada defisiensi tiamin.....	24
Gambar 9	Metabolisme norepinefrin oleh enzim.....	30
Gambar 10	Gen COMT.....	31
Gambar 11	Jalur formasi dan degradasi katekolamin untuk COMT.....	32
Gambar 12	Norepinephrin, Epinephrin, COMT dan MAO enzyme.....	33
Gambar 13	Prinsip metode ELISA.....	36

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker serviks merupakan keganasan yang terjadi di leher rahim yang disebabkan oleh HPV (*Human Papilloma Virus*). Kanker serviks merupakan salah satu jenis kanker dengan tingkat insiden sekaligus mortalitas yang paling tinggi di dunia. Menurut data dari GLOBOCAN 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. Dari seluruh kejadian kanker serviks, lebih dari 85% terjadi di negara-negara berkembang dengan tingkat mortalitas menempati urutan kedua setelah Kanker payudara¹.

Indonesia sebagai salah satu negara berkembang juga memiliki prevalensi kanker serviks yang tinggi. Secara keseluruhan, kanker merupakan penyebab 13% dari seluruh kematian di Indonesia dan dari seluruh kejadian kanker di Indonesia, kanker serviks menempati urutan kedua kejadian kanker terbanyak.² Menurut 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.³ Kanker serviks terbagi menjadi dua jenis yaitu *Squamous Cell Carcinoma* (SCC) dan jenis *Adenocarcinoma* (AC).¹

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 FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 2018, stadium kanker serviks dimulai dari stadium IB1 sampai IIC2 dengan pilihan tata laksananya adalah reseksi bedah, diikuti oleh kemoterapi dan radioterapi.⁴

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 itu, 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 4526 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.⁵

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.⁵ 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.⁶ Untuk itu maka 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.⁶ Kelompok vitamin B telah lama diteliti tentang kemampuannya dalam memberikan manfaat untuk mengatasi nyeri. Tiamin (Vitamin B1) dinilai memiliki kemampuan antinyeri melalui mekanisme antinospesitif, antiinflamasi dan anti neuropatik.⁷ 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.⁷

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 stres⁸.

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)⁹.

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 nonoxidative dengan sedikit produksi ATP, sedangkan keberadaan ATP ini akan mempengaruhi kadar enzim lain, contohnya pada kanker serviks yaitu *Cathecol-O-Methyltransferase* (COMT).¹⁰

COMT adalah salah satu enzim yang banyak terlibat pada reaksi fisiologis tubuh seperti mood, kognisi dan respon stres. Salah satu fungsi enzim COMT adalah untuk mendegradasi neurotransmitter dopamin, epinefrin dan norepinefrin.¹¹ 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 β_2/β_3 .^{12,13}

Menurut penelitian pada hewan coba, tiamin dapat mencegah munculnya gejala nyeri neuropatik sekaligus meningkatkan penghambatan terhadap TNF- α 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 NSAIDs dan glukokortikoid, dapat meningkatkan kerja antinospesitif 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.¹⁴ Hasil dari penelusuran literatur yang dilakukan ternyata penggunaan tiamin tunggal dalam praktik klinis hanya sebatas laporan kasus seperti untuk kasus fibromyalgia 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.¹⁵

Berdasarkan uraian di atas dapat disimpulkan sepertinya terlihat hubungan yang kuat antara tiamin (vitamin B1) 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.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini antara lain:

1. Apakah tiamin oral sebagai adjuvan morphin menurunkan intensitas nyeri pada pasien dengan kanker serviks ?
2. Apakah tiamin oral sebagai adjuvan morphin menurunkan kadar COMT pada pasien dengan kanker serviks ?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian tiamin oral sebagai adjuvant opioid terhadap derajat derajat nyeri dan kadar enzim cathecol-o-methyltransferase (COMT) pada pasien kanker serviks.

2. Tujuan Khusus

- a. Menilai NRS pada pasien yang diberikan tiamin oral sebagai adjuvant pada pasien kanker serviks.
- b. Menilai NRS pada pasien yang tidak diberikan tiamin oral sebagai adjuvant pada pasien kanker serviks.
- c. Menilai perubahan NRS pada pasien yang diberikan tiamin oral sebagai adjuvan pada pasien kanker serviks.
- d. Menilai perubahan NRS pada pasien yang tidak diberikan tiamin oral sebagai adjuvan pada pasien kanker serviks.
- e. Membandingkan perubahan NRS pada pasien kanker serviks antara kelompok yang diberikan tiamin oral sebagai adjuvan dengan kelompok yang tidak diberikan adjuvan.
- f. Menilai kadar COMT pada pasien yang diberikan tiamin oral sebagai adjuvan pada pasien kanker serviks.
- g. Menilai kadar COMT pada pasien yang tidak diberikan tiamin oral sebagai adjuvan pada pasien kanker serviks.
- h. Membandingkan perubahan kadar COMT antara kelompok pasien yang diberikan tiamin oral sebagai adjuvan pada pasien kanker serviks dengan pasien yang tidak diberikan tiamin oral sebagai adjuvan pada pasien kanker serviks.

1.4. Hipotesa Penelitian

1. Pemberian tiamin oral sebagai adjuvan morphin berefek menurunkan skor NRS pada pasien nyeri kanker serviks
2. Pemberian tiamin oral sebagai adjuvan berefek menurunkan kadar COMT pada pasien nyeri kanker serviks.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teori

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan dalam pemilihan agen adjuvan multimodal analgesia agar dapat menurunkan derajat nyeri dan penggunaan opioid pada pasien kanker serviks sehingga dapat memperbaiki kualitas hidup pasien kanker serviks.

2. Manfaat Metodologik

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh penggunaan tiamin oral sebagai adjuvan pada pasien kanker serviks.

3. Manfaat Aplikatif

Hasil penelitian ini diharapkan dapat diaplikasikan secara klinis untuk penanganan nyeri kanker serviks dengan efek samping yang minimal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1.1 Definisi Nyeri

International Association for Study of Pain (IASP), mendefinisikan nyeri sebagai suatu pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan, atau menyerupai yang berhubungan dengan, cedera jaringan baik aktual maupun potensial. Nyeri juga dapat dibedakan atas dua komponen utama, yaitu komponen emosional (psikogenik) dan sensorik (fisik). Nyeri juga dapat divariasikan berdasarkan: waktu dan lamanya berlangsung (transien, intermitten, atau persisten), intensitas (ringan, sedang dan berat), kualitas (tajam, tumpul, dan terbakar), penjaralannya (superfisial, dalam, lokal atau difus). Disamping itu nyeri pada umumnya memiliki komponen kognitif dan emosional yang digambarkan sebagai penderitaan. Selain itu nyeri juga dihubungkan dengan refleks motorik menghindar dan gangguan otonom yang disebut sebagai pengalaman nyeri.¹⁶

2.1.2 Klasifikasi Nyeri

Berdasarkan timbulnya nyeri dapat diklasifikasikan menjadi :

a. Nyeri Akut

Nyeri akut berlangsung kurang dari tiga bulan, dan kerusakan jaringan di sekitarnya menyebabkan nyeri akut, mekanisme perlindungan normal yang menginformasikan bahwa kerusakan fisik telah terjadi atau akan terjadi.^{17,18}

b. Nyeri kronis

Nyeri yang bertahan lebih dari tiga bulan. Nyeri kronis bisa disebabkan oleh kerusakan saraf yang dikenal sebagai nyeri neuropatik, atau penyakit yang mendasarinya termasuk kanker.¹⁸ Nyeri kronik persisten kadang-kadang sangat mengganggu, kadang terjadi tanpa disertai kerusakan jaringan. Keadaan nyeri kronik abnormal terjadi akibat hipersensitivitas berkepanjangan di jalur-jalur transmisi nyeri di saraf perifer atau SSP, yaitu nyeri dirasakan karena

terbentuknya sinyal abnormal di dalam jalur-jalur nyeri tanpa adanya rangsangan nyeri biasa.¹⁶

2.1.3 Patofisiologi Nyeri

Mekanisme nyeri di mana stimulus yang merusak dalam tubuh dianggap menyakitkan oleh otak merupakan mekanisme yang kompleks yang belum sepenuhnya dipahami. Nyeri bertujuan untuk mencegah kerusakan jaringan dan melindungi tubuh saat sedang penyembuhan. Dalam kondisi tertentu, nyeri dapat menjadi maladaptif dan bertahan sebagai nyeri kronis. Nyeri ini tidak memiliki fungsi perlindungan dan digambarkan sebagai nyeri patologis sebagai lawan nyeri fisiologis.¹⁹ Untuk mengobati nyeri fisiologis maupun patologis diperlukan pemahaman tentang mekanisme nyeri.¹⁷

a. Nyeri Nosiseptif

Nyeri nosiseptif bisa bersifat fisik atau viseral. Merangsang ujung saraf bebas yang disebut nosiseptor adalah langkah pertama dalam merasakan nyeri.¹⁷ Ada tiga jenis nosiseptor, yaitu nosiseptor mekanik, nosiseptor suhu dan nosiseptor multimodal. Nosiseptor mekanis merespons kerusakan mekanis, nosiseptor suhu merespons suhu ekstrem, dan nosiseptor multimodal merespons sama kuatnya terhadap semua jenis rangsangan destruktif, termasuk bahan kimia pengiritasi yang dilepaskan oleh jaringan yang cedera.¹⁹ Reseptor ini ada dalam struktur tubuh dan organ dalam dan diaktifkan oleh faktor mekanis, panas dan kimiawi. Pelepasan bradikinin, K⁺, prostaglandin, histamin, leukotrien, serotonin dan substansi P akan membuat peka dan mengaktifkan nosiseptor. Aktivasi reseptor menyebabkan potensial aksi ditransmisikan sepanjang serabut saraf aferen ke sumsum tulang belakang.¹⁹

b. Nyeri Neuropatik

Nyeri neuropatik sering digambarkan sebagai nyeri kronis. Nyeri yang menetap setelah cedera jaringan yang telah sembuh dan ditandai dengan penurunan ambang batas sensorik dan nosiseptif. Nyeri neuropatik terjadi akibat kerusakan saraf perifer yang dapat disebabkan oleh trauma, pembedahan atau penyakit. Pasien kanker memiliki risiko tinggi untuk menderita nyeri neuropatik yang disebabkan

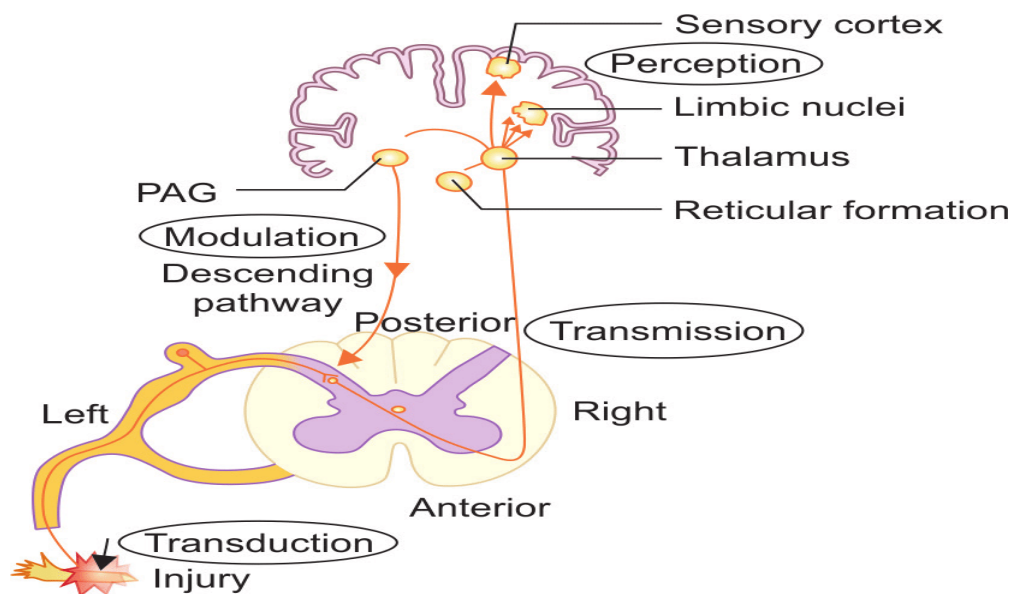
oleh berbagai macam agen kemoterapi.¹⁹Nyeri neuropatik mencerminkan fungsi maladaptif dari sistem nyeri yang telah rusak. Pada kebanyakan pasien kanker, nyeri neuropatik akan menetap sepanjang hidupnya dan akan memberikan dampak efek negatif pada kualitas hidupnya. Obat Analgesik konvensional biasanya tidak efektif meringankan gejala, meskipun opioid mungkin efektif pada beberapa individu.¹⁸

Secara umum Proses elektrofisiologi dari nyeri terbagi menjadi 4 tahap yaitu:

1. Proses transduksi, merupakan proses pengubahan rangsang nyeri menjadi suatu aktifitas listrik yang akan diterima di ujung saraf. Rangsang ini dapat berupa rangsang fisik (tekanan), suhu, atau kimia. Awal kerusakan dan inflamasi menyebabkan serabut C dan A δ mengalami perubahan yang disebut sensitisasi, peningkatan aktivitas nosiseptor yang normalnya tenang dan perubahan aktivitas kanal ion dan reseptor membran. Proses transduksi ini dapat dihambat oleh OAINS. Nosiseptor juga memiliki susunan saluran kalsium yang terlibat dalam memodulasi dan menghantarkan sinyal listrik dan dalam melepaskan transmitter, saluran kalsium dibentuk oleh tetramer dari empat subunit $\alpha 1$, masing-masing analog dengan salah satu subunit. Empat subunit yang dikodekan oleh protein saluran natrium, serta subunit $\alpha 2\delta$, β , dan γ . Gabapentinoid, gabapentin dan pregabalin, diperkirakan bekerja dengan memblokir saluran kalsium yang mengandung subunit $\alpha 2\delta$.
2. Proses transmisi, merupakan penyaluran aksi potensial dari ujung nosisepsi perifer melalui serabut saraf bermielin dan tidak bermielin hingga ujung presinaps. Ujung presinaps kemudian berhadapan dengan interneuron dan neuron urutan kedua. Interneuron dapat memudahkan atau menghambat transmisi sinyal ke neuron urutan kedua. Proses ini dapat dihambat oleh obat anestesi lokal.
3. Proses modulasi, adalah proses interaksi antara sistem analgesik endogen yang dihasilkan oleh otak dengan rangsang noksius yang masuk di kornu posterior medulla spinalis. Analgesik endogen (enkefalin, endorfin, serotonin, noradrenalin) dapat memblokir rangsang noksius pada kornu

posterior medulla spinalis. Artinya kornu posterior sebagai pintu dapat terbuka dan tertutup untuk menyalurkan rangsang noksius ke neuron kedua tergantung dari peran dari analgesik endogen tersebut. Proses modulasi ini dipengaruhi oleh pendidikan, motivasi, status emosional dan kultur seseorang. Proses modulasi inilah yang menyebabkan persepsi nyeri menjadi sangat subyektif orang per orang dan sangat ditentukan oleh makna atau arti suatu rangsang noksius. Proses modulasi ini dapat dipengaruhi oleh pemberian opioid eksogen dan gabapentinoid.

4. Persepsi adalah hasil akhir dari interaksi yang kompleks dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang pada akhirnya menghasilkan suatu proses subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri.



Gambar 1. Jalur nyeri.

Dikutip dari Pradeep Dinakar, Alexandra Marion Stillman, Pathogenesis of Pain, Seminars in Pediatric Neurology, Volume 23, Issue 3, 2016

2016, Pages 201-208, ISSN 1071-9091, <https://doi.org/10.1016/j.spn.2016.10.003>.

Sensitisasi perifer

Kerusakan jaringan akibat pembedahan menyebabkan peningkatan enzim, siklooksigenase-2 (COX-2), sel inflamasi (misalnya, neutrofil dan sel mast) dan

menyebabkan produksi dan pelepasan mediator inflamasi seperti histamin, bradikinin, serotonin, dan prostaglandin mengakibatkan saraf serabut A δ dan C lebih peka dan sensitivitas di ujung saraf meningkat. Ini disebut sebagai “sensitisasi perifer”, berbeda dengan sensitisasi sentral, yang terjadi di kornu dorsalis. Substansi nyeri ini akan merangsang dilepaskannya substansi P dari ujung saraf serabut A δ dan C yang disebut sebagai nosiseptor. Antara substansi nyeri dengan nosiseptor terjadi reaksi positif *feedback* artinya makin banyak nosiseptor yang dibangkitkan, diikuti peningkatan sensitivitas nosiseptor itu. Substansi P yang dilepaskan secara perifer mengakibatkan vasodilatasi perifer dan sensitisasi lebih lanjut dari perifer saraf serabut A δ dan C. Mediator kimia lainnya, seperti ATP dan proton, dapat secara langsung mengaktifkan ujung nosiseptor perifer, menandakan adanya jaringan yang meradang dan menghasilkan rasa sakit. Sitokin inflamasi yang dilepaskan dari jaringan yang rusak, seperti *Tumor Necrotizing Factor-A* (TNF- α), dapat berkontribusi pada sensitisasi perifer dengan aktivasi langsung serat nosiseptif.¹⁹

Sensitisasi sentral

Suatu stimulus noksius yang berkepanjangan sebagai akibat pembedahan/inflamasi, akan mengubah respon saraf pada kornu dorsalis medulla spinalis. Setelah lesi saraf perifer, aktivasi berkelanjutan yang kuat dari aferen nosiseptif, terutama nosiseptor serat-C, dapat menyebabkan sensitisasi neuron kornu dorsalis yaitu sensitisasi sentral. Hal ini dapat mengakibatkan perubahan sifat fisiologis neuron kornu dorsalis yaitu ambang batas yang lebih rendah, neuron mulai tereksitasi sebagai respons terhadap input aferen ambang rendah yang sebelumnya terlalu lemah untuk membangkitkan pelepasan potensial aksi, peningkatan besarnya pelepasan potensial aksi sebagai respons terhadap input nosiseptif dan peningkatan aktivitas impuls spontan. Perubahan ini dianggap secara signifikan berkontribusi pada hiperalgesia, alodinia, dan nyeri spontan yang diakibatkan oleh cedera saraf perifer.¹⁹

Sensitisasi sentral adalah stimulasi berulang dari nosiseptor menyebabkan penguatan informasi nosiseptif, yang menyebabkan rangsangan pada neuron proyeksi kornu dorsalis medulla spinalis, biasanya merespons intensitas rangsangan yang rendah. Ketika potensial aksi mencapai terminal presinaptik, neurotransmitter dilepaskan dari terminal aferen untuk menghasilkan eksitasi, termasuk substansi P dan glutamat. Sebaliknya, efek penghambatan dimodulasi oleh asam gamma-aminobutirat (GABA), glisin, adenosin, cannabinoid endogen dan peptida opioid.¹⁹

2.1.4 Mekanisme Nyeri Kanker

Pasien nyeri kanker biasanya mengalami lebih dari satu jenis nyeri. Nyeri mungkin konstan atau intermiten, atau nyeri akut yang timbul akibat nyeri kronis. Rasa sakitnya mungkin terkait penyakit atau terkait pengobatan. Faktor psikologis seperti depresi, kecemasan, dan gaya kognitif dapat mempengaruhi persepsi nyeri dan berkontribusi pada intensitas nyeri.²⁰

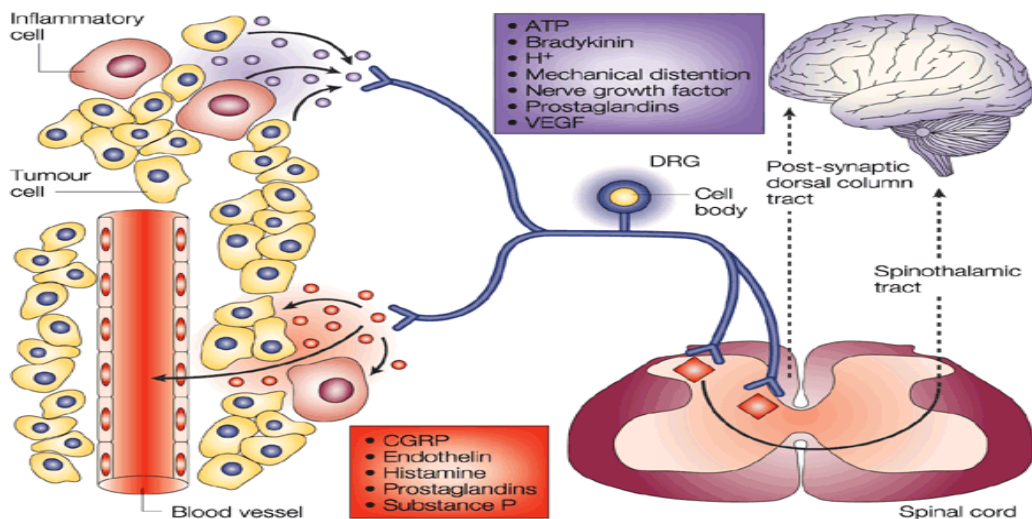
Penyebab Nyeri pada Penderita Kanker

- a. Perluasan tumor dapat menyebabkan tekanan pada organ di sekitarnya.
- b. Tumor mengeluarkan mediator inflamasi dan prohiperalgesik.
- c. Infiltrasi tumor pada pleksus saraf dan kerusakan jaringan saraf dapat menyebabkan nyeri neuropatik.
- d. Penyebaran metastasis kanker ke tulang adalah salah satu penyebab paling umum dari nyeri kanker.
- e. Peregangan visera berongga, distorsi kapsul organ padat, radang mukosa, dan iskemia atau nekrosis mengaktifkan nosiseptor viseral, menyebabkan nyeri viseral.
- f. Penurunan berat badan yang cepat, hiperkatabolisme otot, imobilisasi, atau peningkatan ketegangan otot menyebabkan nyeri otot. Metastasis tulang dapat menyebabkan kejang otot yang menyakitkan.²⁰

Nyeri Terkait Pengobatan

Efek samping pengobatan termasuk nyeri sendi setelah kemoterapi dan terapi hormonal yang menyakitkan akibat radioterapi dan kemoterapi dengan agen tertentu. Nyeri neuropatik mungkin timbul dalam bentuk plexopathies postradiation, polineuropati perifer setelah kemoterapi, atau hiperalgesia yang diinduksi opioid. Intervensi bedah dapat menimbulkan kerusakan saraf dan nyeri pasca operasi kronis.²⁰ Diperkirakan luka terjadi setidaknya pada sepertiga dari pasien kanker di akhir hidupnya. Nyeri yang menyertai proses patologis ini biasanya diperburuk oleh proses inflamasi yang disebabkan oleh luka infeksi.²¹

Patofisiologi



Gambar 2 Mekanisme Nyeri Kanker

Dikutip dari Schmidt BL, Hamamoto DT, Simone DA, Wilcox GL. Mechanisms of cancer pain. Molecular Interventions. 2010.

Mekanisme nyeri kanker merupakan suatu patologis yang kompleks, proses yang terdiri dari perubahan seluler, jaringan, dan sistemik itu terjadi selama proliferasi, invasi, dan metastasis kanker. Hal tersebut merupakan hasil interaksi

antara sel kanker, bagian perifer dan sistem saraf pusat, dan sistem kekebalan tubuh.²¹

Nyeri nosiseptif muncul akibat dari iritasi, atau penurunan ambang iritabilitas pada nosiseptor yang terletak di struktur superfisial seperti kulit, jaringan subkutan, otot, dan sistem skeletal-artikular (nyeri somatik) atau di organ yang berada di dalam rongga tubuh seperti dada, perut, dan panggul (nyeri visceral). Jenis nyeri ini biasanya disebabkan oleh infiltrasi jaringan oleh tumor atau metastasis atau karena trauma jaringan akibat pengobatan antikanker. Di sisi lain, pertumbuhan atau pengobatan tumor dapat menyebabkan lesi pada struktur saraf pusat atau perifer sistem, yang menyebabkan nyeri neuropatik.²¹

Nyeri somatik disebabkan oleh invasi neoplastik kulit, jaringan ikat, tulang, sendi atau otot. Nyeri ini dibagi lagi menjadi nyeri superfisial dan nyeri dalam. Nyeri superfisial yaitu nyeri yang disebabkan oleh ulserasi kulit yang berkaitan dengan kanker. Nyeri dalam yaitu nyeri pada sumsum tulang yang disebabkan oleh infiltrasi sel kanker. Nyeri paling sering adalah nyeri kulit terlokalisasi dengan baik, tajam, atau menusuk.

Tumbuhnya tumor memicu produksi lokal dan pelepasan histamin, bradikinin, sitokin, prostanoide, ion kalium, ATP dan mediator lain yang mengaktifkan nosiseptor di ujung primer neuron sensorik aferen. Prostaglandin memainkan peran penting dalam modulasi dan persepsi rangsangan nosiseptif. Dalam kondisi patologis, faktor ini juga bisa memfasilitasi invasi kanker dan memicu hiperalgesia. Kehadiran tumor juga disertai dengan sitokin dan tumor necrosis factor- α (TNF- α), sitokin dan TNF- α merangsang sel-sel kekebalan untuk memproduksi pronociceptive mediator. Selanjutnya respon sel inflamasi mengikuti infiltrasi neoplastik jaringan yang dapat menyebabkan pelepasan proton ekstraseluler (H⁺), pelepasan proton ini menghasilkan asidosis lokal. Akibatnya teraktivasi reseptor peka asam yaitu vanilloid reseptor TRPV1 dan saluran ion penginderaan asam ASIC-3, yang diekspresikan oleh nosiseptor dan reseptor tersebut berperan penting dalam menginduksi nyeri. Akibat mekanisme tersebut, peradangan neurogenik berkembang di jaringan yang rusak. Hal ini mengarah ke

sensitisasi perifer. Sensitisasi nosiseptor ini bertanggung jawab atas terjadinya hiperalgesia primer, melibatkan peningkatan kepekaan terhadap stimulasi berbahaya di lokasi cedera, dan dimediasi oleh mekanisme perifer.²¹

Nyeri visceral disebabkan oleh proses patologis yang terjadi di dalam organ di dada, rongga perut, dan panggul. Nyeri dapat terjadi akibat distensi, impaksi, iskemia, peradangan, atau traksi pada mesenterium. Di dibandingkan dengan nyeri somatik, nyeri visceral tidak terlokalisasi dengan baik karena kedua reseptor lebih sedikit yang berpartisipasi dalam proses nyeri visceral dan representasinya langka di primer korteks somatosensorik. Sifat nyeri visceral yang menyebar disebabkan oleh konvergensi aferen visceral dan somatik di tanduk dorsal sumsum tulang belakang. Pengamatan ini juga menjelaskan mengapa nyeri visceral sulit untuk dilokalisasi dan sering terjadi mengacu pada area tubuh lainnya. Tumor di dalam organ tertentu dapat menyebabkan nyeri karena peregangan.²¹

Nyeri neuropatik timbul dari kerusakan neuron baik perifer maupun sentral melalui⁴⁸ trauma pembedahan, distorsi pada kanker yang menginvasi struktur normal, pengobatan kanker pada kemoterapi atau terapi radiasi.²² Kerusakan perifer menyebabkan penumpukan saluran natrium dan kalsium yang tidak normal di tempat cedera. Ada perubahan ekspresi gen dalam jumlah dan karakter reseptor. Neuron yang rusak keluar secara spontan yang akibatnya terjadi komunikasi silang ke serat normal dan nosiseptor. Saat hal tersebut terjadi secara berlebihan akibatnya terjadi eksitasi dan perubahan pada ekspresi reseptor NMDA dan hilangnya fungsional sistem opioid dan gabaminergik.²³ Kompensasinya mekanisme di seluruh sistem saraf menjadi abnormal, akibatnya merasakan lebih banyak rasa sakit daripada yang biasanya. Dengan kata lain, sistem persinyalan abnormal telah diatur dimana jika terdapat stimulus berbahaya atau tidak berbahaya akan menghasilkan respons yang lebih besar dari yang diharapkan.²¹ Terjadi hipereksitasi dengan peningkatan bidang reseptif, hiperalgesia primer dan sekunder.²³ Tumor mengandung sistem kekebalan yang melepaskan faktor-faktor termasuk endotelin, prostaglandin, dan alfa faktor nekrosis tumor (TNF- α), yang merangsang atau membuat peka aferen primer nosiseptif perifer. Tumor

melepaskan proton, menyebabkan asidosis lokal, dengan efek yang serupa. Enzim proteolitik yang diproduksi oleh sel tumor dapat merusak sensorik dan serabut saraf simpatis, menyebabkan nyeri neuropatik.²⁰

2.1.5 Instrumen Penilaian Intensitas Nyeri

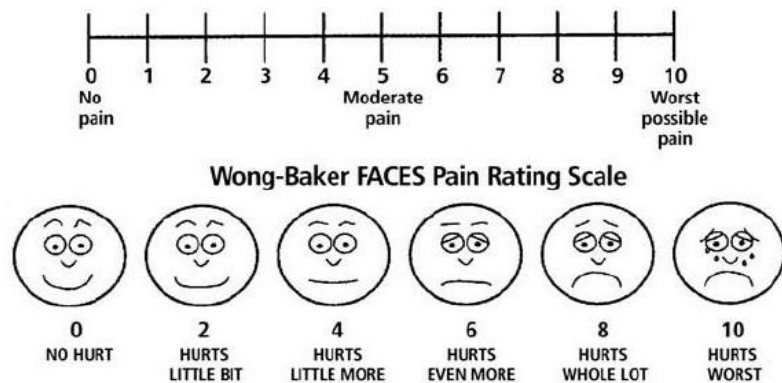
1. Visual Analogue Scale (VAS)

VAS adalah ukuran subjektif yang divalidasi untuk nyeri akut dan kronis. Skor dicatat dengan membuat tanda tulisan tangan pada garis 10 cm.²⁴ Pasien diminta untuk menandai tingkat nyeri di antara dua titik akhir.²⁵ Untuk intensitas nyeri, skalanya "tidak ada rasa sakit" untuk skor 0 dan "Rasa sakit yang buruk" atau "rasa sakit terburuk yang bisa dibayangkan" untuk skor

100. Skor yang lebih tinggi menunjukkan lebih besar intensitas nyeri.²⁶ VAS juga sering digunakan untuk mengevaluasi sifat obat Analgesik dari berbagai perawatan dan mengukur pereda nyeri atau keparahan nyeri.²⁶

2. Numerical Rating Scale (NRS)

Pada NRS pasien ditanyai untuk melingkari angka antara 0 dan 10, 0 dan 20 atau 0 dan 100 yang paling sesuai dengan intensitas nyeri mereka. Angka 0 biasanya mewakili 'tidak ada rasa sakit sama sekali' sedangkan batas atas mewakili 'rasa sakit terburuk yang pernah ada'. Berbeda dengan VAS, hanya nomor itu sendiri yang bermakna jawabannya, artinya hanya ada 11 kemungkinan jawaban dalam 0–10, 21 dalam 0–20 dan 101 dalam 0–100 poin NRS. Sehingga hanya memungkinkan perbedaan tingkat nyeri yang tidak terlalu kentara dibandingkan dengan VAS. NRS telah menunjukkan korelasi yang tinggi. Kelayakan penggunaannya dan kepatuhan yang baik juga telah terbukti. Karena itu mudah mengelola NRS secara lisan, dapat digunakan di telepon wawancara.²⁵



Gambar 3 *Numeric Pain Rating Scale*²⁵

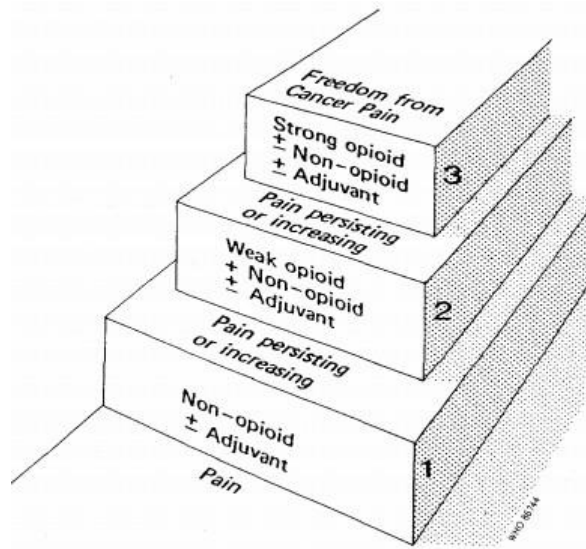
Dikutip dari: 25.Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *European Spine Journal*. 2006

3. Verbal Rating Scale (VRS)

Dalam kata sifat VRS digunakan untuk gambarkan berbagai tingkat nyeri. Responden diminta untuk menandai kata sifat yang paling sesuai dengan intensitas rasa sakit.⁵⁹ VRS terdiri dari daftar kata sifat yang digunakan untuk menunjukkan intensitas nyeri. Kata-kata yang paling umum digunakan menjadi: tidak ada rasa sakit, nyeri ringan, nyeri sedang, dan parah atau rasa sakit yang hebat. Dibandingkan instrumen lain, kepatuhan responden sering kali sama baiknya atau bahkan lebih baik meskipun subjeknya harus membaca seluruh daftar sebelum menjawab. Interpretasi dari VRS tidak selalu menggambarkan kesimpulan tentang besarnya perubahan nyeri intensitas antara dua penilaian seperti sebelum dan perbandingan pasca operasi.²⁵

2.1.6 Terapi Farmakologi Nyeri

Manajemen penggunaan obat Analgesik sangat bermanfaat pada penderita kanker. Jika digunakan dengan benar, obat Analgesik akan efektif dalam mengatasi nyeri.²⁶



Gambar 4. Tangga Obat Analgesik WHO²⁶

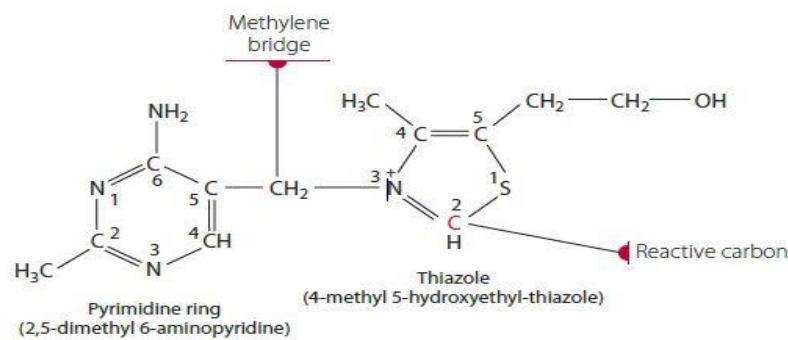
Dikutip dari Cancer pain relief and palliative care. World Heal Organ

Tiga obat Analgesik standar menurut WHO yang menyusun tangga diatas adalah aspirin, kodein, dan morfin. Pada pasien dengan nyeri ringan, obat non opioid seperti aspirin, parasetamol, atau salah satu antiinflamasi non steroid saja obat akan cukup. Pada pasien dengan sedang sampai berat nyeri, jika non-opioid tidak memberikan pereda yang adekuat saat diberikan secara teratur, kodein atau opioid lemah alternatif harus diresepkan. Obat non-opioid, khususnya obat antiinflamasi non steroid, tampaknya bekerja secara perifer dengan menghambat sistem prostaglandin, sedangkan opioid bekerja terpusat dengan mengikat reseptor opioid spesifik. Karena perbedaan ini, kombinasi dari kedua jenis obat tersebut menghasilkan efek obat Analgesik aditif dan sering digunakan. Pada pasien dengan nyeri hebat, opioid kuat morfin adalah obat pilihan. Morfin memiliki waktu paruh yang relatif singkat farmakokinetik bersifat linier, dan relatif mudah dititrasi dosis melawan rasa sakit.²⁶

2.2 Tiamin

Kebutuhan tiamin (vitamin B1) pertama kali diakui pada akhir 1800-an oleh seorang Belanda, C. Eijkman, ketika ditemukan unggas itu diberi makan nasi yang dimasak dan dipoles (tanpa dari lapisan luar benih dan dedak dan terutama

mengandung endosperma yang kaya pati) mengembangkan masalah neurologis (sekarang disebut beri-beri). Zat yang awalnya disebut tiamin yang memperbaiki masalah kemudian diisolasi dari dedak padi pada tahun 1912 oleh Casmir Funk. Nama kimia untuk vitamin yang larut dalam air ini adalah 3 - [(4-*amino-2-metil-5-pirimidinil*) metil] - 5- (2-*hidroksietil*) -4-*methylthiazolium*. Tiamin terdiri dari cincin pirimidin dan cincin tiazol, yang digabungkan dengan jembatan metilen (Gambar 2.5).²⁷



Gambar 5. Derivat tiamin²⁷

Dikutip dari: Gropper, S., Smith, J. and Carr, T. 2016. Advanced nutrition and human metabolism.

Tiamin (vitamin B1) adalah vitamin B pertama yang diidentifikasi. Vitamin B1 berfungsi sebagai kofaktor untuk beberapa enzim yang terlibat dalam metabolisme energi. Tiamin memainkan peran sentral dalam metabolisme otak.²⁸

Tiamin didistribusikan secara luas dalam makanan dengan daging sebagai sumber utama vitamin ini. Kacang-kacangan, biji-bijian, dan biji-bijian produk (utuh, diperkaya, atau diperkaya) juga menyediakan tiamin dalam jumlah yang relatif tinggi. Sereal, misalnya, menyediakan sekitar 0,38 mg tiamin per porsi 1 cangkir, yang adalah 25% dari Nilai Harian. Sumber vitamin lainnya termasuk ragi, bibit gandum, dan susu kedelai.

Food (serving)	Thiamin (mg)
Pork loin, boneless (1 chop)	0.95
Salmon (3 oz)	0.2
Nuts, macadamia (1/4 c)	0.2
Beans, baked, black, navy (1/2 c)	0.2
Lentils (1/2 c)	0.2
Seeds, sunflower (1/2 c)	0.2
Pasta, macaroni or spaghetti, cooked (1 c)	0.4
Noodles, egg, cooked (1 c)	0.4
Rice, white, enriched, cooked (1/2 c)	0.1
Bagel, enriched (1)	0.5
Bread, enriched (1 sl)	0.1

*The United States Department of Agriculture publishes extensive information on nutrient contents of foods. See <http://ndb.nal.usda.gov>.

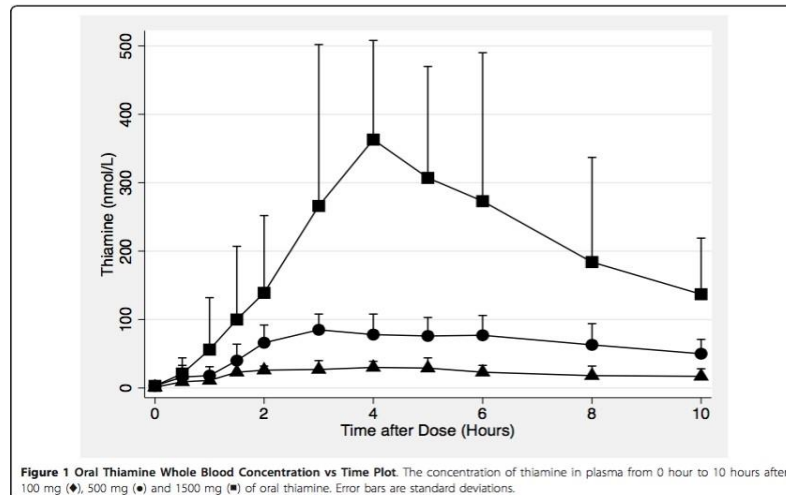
Tabel 1. Sumber makanan tiamin²⁷

Dikutip dari: Gropper, S., Smith, J. and Carr, T. 2016. Advanced nutrition and human metabolism.

2.2.1 Pemberian tiamin

Uptake tiamin oleh usus kecil dimediasi oleh sistem transportasi dan diserap oleh sel-sel di dalam hati, jantung, dan berbagai jaringan lain dari darah, dengan pengecualian jaringan saraf, dimana tiamin diangkut dari darah ke dalam darah, cairan serebrospinal melalui sawar darah-otak.²⁷

Rekomendasi asupan harian vitamin B1 pada orang dewasa sehat dengan jenis kelamin pria adalah 1,2 mg/hari, sedangkan pada wanita dewasa kebutuhan berkisar 1,1 mg/hari. Pada anak usia 1-8 tahun rekomendasi asupan vitamin B1 berkisar 0,5-0,6 mg/hari, usia 9-13 tahun berkisar 0,9 mg/hari.²⁹



Gambar 6. Konsentrasi tiamin oral di dalam darah²⁹

Dikutip dari: Smithline, H. A., Donnino, M. dan Greenblatt, D. J. 2012. Pharmacokinetics of high-dose oral thiamine hydrochloride in healthy subjects, *BMC Clinical Pharmacology*, 12(1), hal. 4. doi: 10.1186/1472-6904-12-4.

Vitamin B1 umumnya aman dikonsumsi, dan jarang menimbulkan efek samping. Apabila terjadi efek samping, biasanya ringan, seperti mual, rasa tidak enak di tenggorokan, dan berkeringat. Alkohol dapat menghambat penyerapan vitamin B1 di intestinal, dan pada keadaan alkoholisme kronis dapat mencetuskan sindrom Wernicke-Korsakoff.²⁷ Keracunan tiamin dapat terjadi jika lebih dari 3000 mg tiamin dikonsumsi dalam waktu yang lama. Pada hewan coba mencit yang diberikan tiamin per oral, LD50 = 8224 mg/kg, sementara pada hewan coba tikus LD50 = 3710 mg/kg. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Smithline *et.al.* didapatkan bahwa konsentrasi tiamin oral mengalami kadar tertinggi pada 4 jam setelah dikonsumsi (Gambar 2.7).²⁹ Pemberian tiamin pada penelitian ini 500 mg per 8 jam oral selama 72 jam diadopsi dari penelitian Nasution *et. al* dan dinilai aman diberikan pada pasien dengan tidak ada efek samping yang dilaporkan.⁸

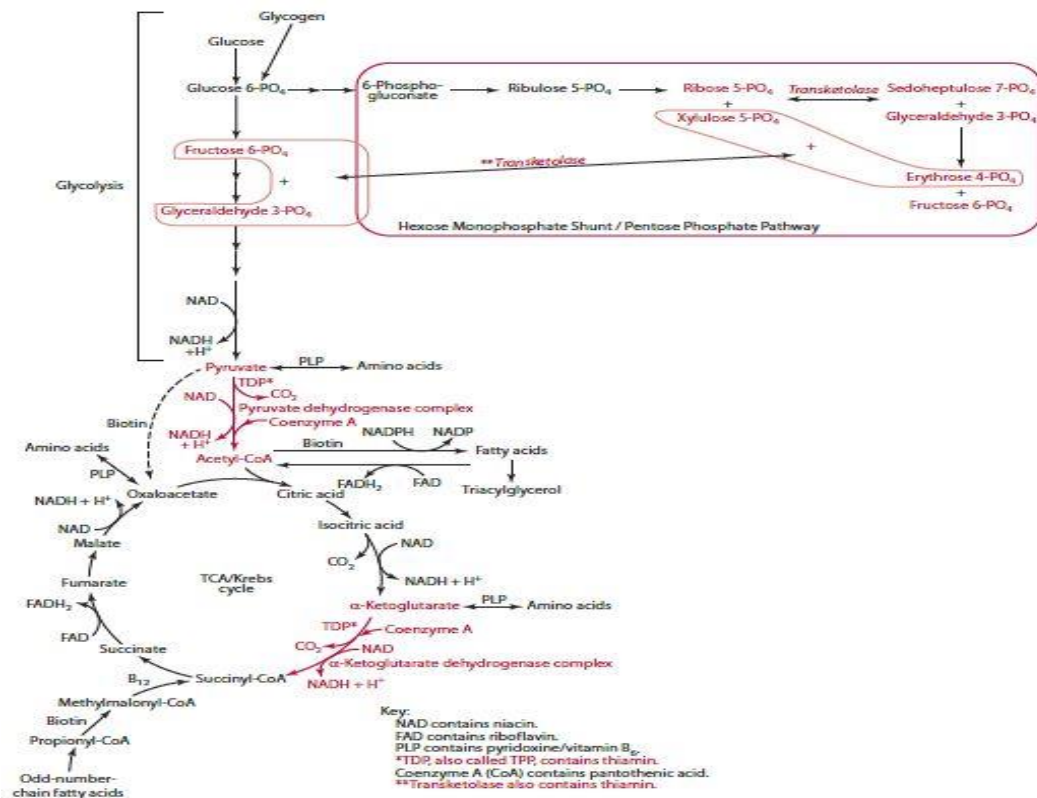
2.2.2 Fungsi dan mekanisme kerja tiamin

Tiamin terlibat dalam koenzim esensial dan peran nonkoenzim, antara lain:

- produksi energi dan metabolisme nutrisi (koenzim berperan dalam piruvat dehidrogenase, α -ketoglutarat dehidrogenase, dan dehidrogenase asam α -keto rantai cabang kompleks)

- metabolisme nutrisi—interkonversi fosforilasi gula untuk sintesis nukleotida dan beberapa Koenzim vitamin B (peran koenzim sebagai transketolase)
- fungsi sistem saraf (dalam kapasitas nonkoenzim).

Sebagai koenzim TDP, tiamin berfungsi dalam energi produksi dari metabolisme nutrisi, terutama karbohidrat dan asam amino. Selain itu, TDP berfungsi sebagai koenzim yang terlibat dalam metabolisme nutrisi, lebih khusus sintesis beberapa gula terfosforilasi. Reaksi spesifik ditunjukkan sebagai gambaran umum pada Gambar 2.6. Produksi Energi dan Metabolisme Nutrisi TDP diperlukan untuk dekarboksilasi oksidatif piruvat menjadi asetil-KoA, a-ketoglutarat menjadi suksinil-KoA, dan tiga asam amino rantai cabang (isoleusin, leusin, dan valin) ke berbagai metabolit CoA. Reaksi-reaksi ini berperan dalam menghasilkan energi (ATP). Pengurangan atau penghambatan reaksi, terutama untuk piruvat dan a-ketoglutarat, mengurangi sintesis ATP. Selain itu, oksidasi piruvat yang berkurang mengurangi produksi asetil-KoA, yang penting untuk sintesis neurotransmitter asetilkolin dan untuk sintesis lemak asam, kolesterol, dan senyawa penting lainnya. Inhibisi juga menghasilkan akumulasi piruvat, laktat, dan a-ketoglutarat.

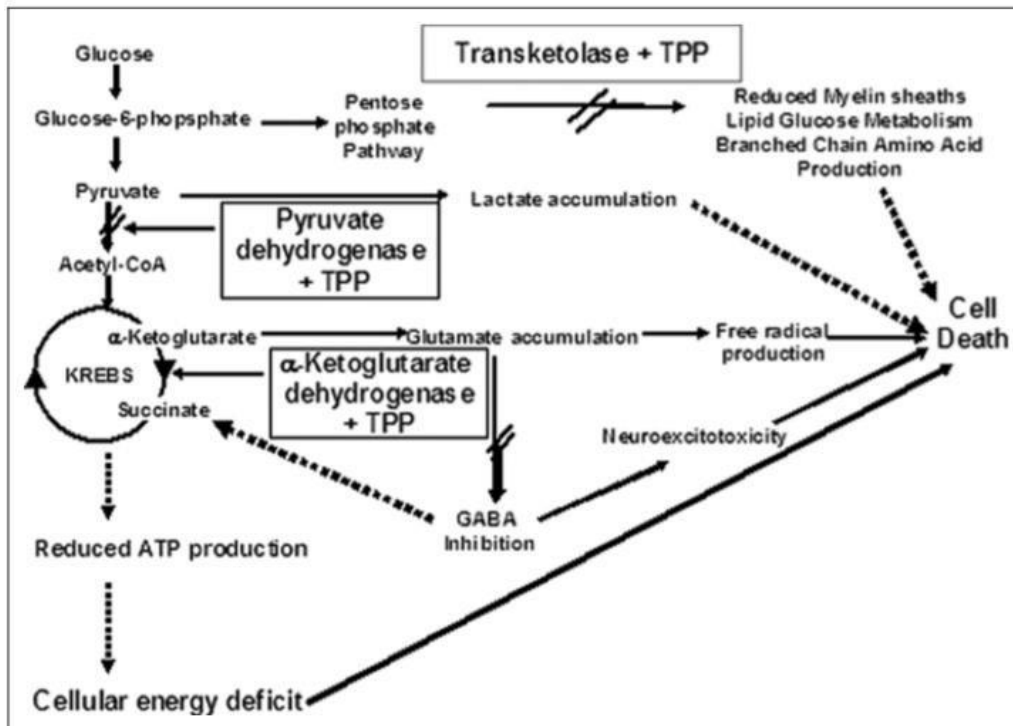


Gambar 7. Mekanisme Kerja Tiamin Sebagai Koenzim

Dikutip dari: Gropper, S., Smith, J. and Carr, T. 2016. Advanced nutrition and human metabolism.

2.2.2 Efek samping tiamin dan fungsi tiamin terhadap sistem saraf

Tiamin memainkan peran sentral dalam metabolisme otak. Otak menggunakan glukosa sebagai bahan bakar utama untuk menghasilkan energi. Glukosa masuk ke otak melalui difusi melintasi sawar darah-otak. Sekitar 30% glukosa yang diserap otak mengalami oksidasi lengkap melalui siklus Krebs. Enzim yang tergantung tiamin sangat penting untuk metabolisme otak sebagai kofaktor, dan 80% dari total tiamin berada di jaringan saraf.³⁰ Tiamin secara keseluruhan ditemukan di sistem saraf pusat dan perifer.



Gambar 8. Patogenesis kematian sel pada defisiensi tiamin²⁷

Dikutip dari: Gropper, S., Smith, J. and Carr, T. 2016. Advanced nutrition and human metabolism.

Tiamin pirofosfat adalah bentuk aktif tiamin dan berfungsi sebagai kofaktor untuk beberapa enzim yang terlibat dalam metabolisme energi. Enzim ini termasuk mitokondria piruvat dehidrogenase, α -ketoglutarate dehidrogenase complexes, dan transketolase sitosolik, yang semuanya berpartisipasi dalam katabolisme karbohidrat dan semuanya menunjukkan aktivitas yang berkurang selama defisiensi tiamin (Gambar 2.8). Kompleks piruvat dehidrogenase adalah enzim kunci dalam siklus Krebs yang mengkatalisis dekarboksilasi oksidatif piruvat untuk membentuk asetil-koenzim A (asetil-KoA), yang masuk ke dalam siklus Krebs (asam sitrat atau asam trikarboksilat). α -ketoglutarate dehidrogenase complexes, mengkatalisis dekarboksilasi oksidatif dari α -ketoglutarate menjadi suksinil-KoA. Fungsi transketolase dalam jalur pentosa fosfat, jalur alternatif untuk oksidasi glukosa. Defisiensi tiamin mengarah pada penurunan aktivitas enzim-enzim ini.³¹

Selain fungsi koenzimatiknya dalam metabolisme, tiamin juga memiliki peran struktural. tiamin terlibat dalam struktur dan fungsi membran, termasuk

membran *axoplasmic*, mitokondrial, dan *synptosomal*, bekerja melawan sitotoksisitas yang diinduksi oleh agen, dan memperbaiki lokasi membran. Tiamin melakukan intervensi dalam transmisi sinaptik dan berperan dalam diferensiasi sel, pembentukan sinaps, pertumbuhan aksonal, dan *myogenogenesis*.²⁷ Dosis pemberian suplemen nutrisi parenteral 6 mg/hari. Tiamin larut dalam air melewati plasenta. Kebutuhan tiamin meningkat selama kehamilan. Wanita hamil memiliki peningkatan risiko defisiensi tiamin ketika mual dan muntah yang berkepanjangan (termasuk hiperemesis gravidarum), terjadi defisiensi dapat muncul sebagai polineuropati atau ensefalopati Wernicke. Bentuk parenteral dapat diberikan melalui injeksi IM atau IV. Pemberian tiamin dalam intravena dapat diberikan sebanyak 100 mg selama 5 menit. Untuk efek samping secara lokal untuk pemberian dengan jumlah dosis yang lebih besar dapat diminimalkan dengan pemberian lambat sekitar 30 menit ke dalam vena yang lebih besar dan lebih proksimal.³² Tiamin harus diberikan sebelum larutan glukosa parenteral untuk mencegah pengendapan gejala defisiensi tiamin akut pada orang yang kurang gizi.

Reaksi efek samping dari pemberian tiamin dilaporkan dalam bentuk reaksi pada daerah suntikan, namun frekuensinya tidak diketahui. Efek samping lain yang muncul dapat berupa diaphoresis, pruritus, sklerosis kulit (di tempat injeksi setelah pemberian IM), urtikaria, mual, perdarahan (masuk ke saluran pencernaan). Untuk efek samping hipersensitivitas dilaporkan terjadinya anafilaksis (setelah pemberian IV), angioedema, reaksi hipersensitif (mengikuti pemberian IV). Efek samping pemberian intravena tiamin dilaporkan sangat jarang. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Wrenn pada penelitian prospektif evaluasi dengan sampel 989 yang diberikan tiamin 100 mg secara IV didapatkan efek reaksi yang merugikan dilaporkan sebanyak 1,1% dengan reaksi minor berupa iritasi lokal transien sebanyak 1,1% dan pruritus sebesar 0,0093%. Tiamin hidroklorida dapat diberikan secara intravena tanpa masalah. Dosis uji intradermal sebelum pemberian tidak dibenarkan kecuali pasien memiliki reaksi alergi sebelumnya.

2.2.3 Farmakokinetik dan Farmakodinamik Tiamin

Farmakologi vitamin B1, atau tiamin, adalah sebagai kofaktor atau koenzim dalam siklus asam sitrat. Vitamin B1 bereaksi dengan ATP untuk membentuk suatu koenzim yang aktif, yaitu sebagai tiamin pirofosfat. Tiamin pirofosfat yang diperlukan untuk kerja dari berbagai enzim, seperti piruvat dehidrogenase dan alfa ketoglutarat, pada proses metabolisme karbohidrat, serta enzim transketolase yang berperan penting pada jalur pentosa fosfat.

Vitamin B1 juga berperan pada proses metabolisme glukosa intraseluler, yaitu menghambat kerja glukosa dan insulin pada proliferasi sel otot polos arterial. Vitamin B1 juga berperan dalam proses dekarboksilasi piruvat dan oksidasi asam alfa ketoglutarat untuk mengkonversi karbohidrat dan lemak menjadi energi.

Farmakokinetik vitamin B1 secara oral diabsorpsi dengan baik, dan didistribusikan secara luas ke hampir seluruh jaringan. Absorpsi vitamin B1 berada dalam bentuk bebas dan konsentrasi yang rendah di lumen usus. Absorpsi utamanya terjadi di bagian proksimal usus halus. Vitamin B1 secara cepat diabsorpsi dan ditransformasikan melalui proses fosforilasi menjadi koenzim yang aktif yaitu tiamin pirofosfat. Konsentrasi puncak vitamin B1 dalam plasma darah tercapai setelah 53 menit. Absorpsi vitamin B1 yang terjadi di jejunum, pada konsentrasi rendah, melibatkan proses fosforilasi, melalui sistem transport aktif. Pada konsentrasi tinggi, absorpsi vitamin B1 terjadi melalui difusi pasif. Bioavailabilitas relatif vitamin B1 adalah sekitar 5,3%.

Distribusi vitamin B1 tersebar secara luas ke hampir seluruh jaringan tubuh, termasuk ke ASI. Vitamin B1 tidak disimpan dalam tubuh. Transportasi vitamin B1 terjadi melalui darah, baik pada eritrosit maupun plasma. Sekitar 90–94% vitamin B1 terikat dengan protein.²⁷

Metabolisme vitamin B1 dimetabolisme di hepar, dan menghasilkan metabolit-metabolit aktif, yaitu tiamin pirofosfat, tiamin monofosfat, dan tiamin trifosfat. Tiamin difosfat merupakan metabolit aktif utama, yang bertindak sebagai koenzim dalam proses metabolisme karbohidrat, melalui reaksi transketolasi.²⁷

2.2.4 Hubungan Pemberian Tiamin dan Kanker

Hubungan antara suplementasi berbagai vitamin pada pasien kanker menjadi salah satu fokus penelitian belakangan ini. Penemuan seperti vitamin D, tiamin, niasin, vitamin C, beta karotenn dan retinol memiliki efek dalam menurunkan risiko terjadinya kanker. Secara umum mekanisme spesifik belum diketahui pasti, tetapi paling banyak dikaitkan dengan efek anti oksidan vitamin tersebut.

Tiamin merupakan salah satu vitamin yang sampai saat ini masih terus dilakukan pengujian terhadap efeknya pada penderita kanker. Menurut laporan ditemukan 89% pasien kanker memiliki kadar tiamin yang rendah (kurang dari 7 nmol/L) dan penelitian *single-center* melaporkan terjadi defisiensi tiamin sebesar 55,3% pada 217 pasien kanker. Hal ini diperhatikan karena selain dari intake yang kurang pada pasien kanker, juga mengaitkan dengan faktor genom yang menyebabkan penurunan tiamin serum. Ekspresi gen SLC19 yang memiliki peran dalam transport dan homeostasis dari tiamin secara signifikan ditemukan menurun dan telah digunakan sebagai salah satu biomarker dalam diagnosis pada kanker serviks maupun kanker lambung.

Penurunan kadar tiamin ini tentunya akan memiliki banyak efek pada metabolisme tubuh, seperti pada reaksi transketolase yang ditemukan memiliki peran vital dalam karsinogenesis dan pengontrolan jalur non oksidatif pentose-posfat. Penanda dari abnormalitas transketolase ini diekspresikan oleh protein *transketolase like-1* (TKTL-1) yang telah diobservasi di berbagai kanker mengalami peningkatan dan menjadi penanda prognosis yang buruk pada kanker tersebut.

Selain itu penurunan kadar tiamin juga menghambat kerja dari faktor p53, yang merupakan faktor penting dalam regulasi siklus sel dan pengaturan apoptosis pada sel yang memiliki tanda onkogenik. Protein lain yang juga dipengaruhi oleh perubahan tiamin yaitu *Poly (ADP-ribose) Polymerase-1* (PARP-1). PARP-1 adalah protein nuclear yang berkontribusi dalam kematian dan keselamatan sel pada kondisi stress seluler. Kekurangan PARP-1 ini akan menyebabkan sel lebih rentan mengalami apoptosis karena pengaruh radikal bebas dan gangguan aktivitas

pemotongan rantai DNA sel. Pemberian tiamin diduga memberikan efek sitoprotektif salah satunya melalui ekspresi protein PARP-1.

Pada hasil pengujian lain, dengan uji in vivo tikus yang memiliki kadar tiamin serum yang rendah, suplementasi tiamin menurunkan kadar prostaglandin dan COX2. Prostaglandin memiliki peran terhadap proses inflamasi, dan COX2 berkontribusi dalam perubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin. Ekspresi COX2 pada pasien kanker ditemukan meningkat dan berhubungan dengan resistensi apoptosis sel tumor, meningkatkan angiogenesis dan laju invasif berbagai tipe kanker. Mekanisme tiamin melalui makrofag secara signifikan menurunkan ekspresi COX-2.

Efek antioksidan juga ditemukan pada pemberian tiamin terhadap pasien kanker terutama dalam menurunkan jumlah *Reactive oxygen species* (ROS), dan *Nitric Oxide Synthetase* (NOS). ROS dan NOS mengaktivasi faktor transkripsi dan meningkatkan berbagai ekspresi protein yang mengontrol transformasi, proliferasi dan invasi dari sel tumor. ROS juga telah terbukti menjadi inisiator dalam terbentuknya berbagai sel tumor. Dengan pemberian tiamin yang akan mempengaruhi reaksi transketolase serta mereduksi ekspresi *advanced glycation end product* memberikan efek protektif terhadap ROS dan NOS dan secara signifikan memodulasi stress oksidatif pada pasien kanker.

Tabel 2 .Hubungan Faktor genomic dan tiamin pada kanker

Gene	Cancer	Tiamin
SLC19	Penurunan Ekspresi di berbagai kanker terutama SLC19A1, SLC19A2. & SLC19A3	Berperan dalam transportasi dan homeostasis asam folat dan tiamin
Transketolase	Transketolase dan Transketolase Like-1 (TKTL-1) memiliki peran penting dalam metabolisme non oksidatif pentose-posfat pathway	Defisiensi tiamin mengurangi kadar mRNA dari transketolase pada pasien kanker.

Gen p53	Berperan penting dalam regulasi siklus normal sel dan respon apoptosis. Faktor P53 berperan dalam memediasi apoptosis sel onkogenik	Tiamin secara signifikan memengaruhi aktivasi dari faktor p53
PARP-1	Protein nuclear yang berkontribusi pada kematian dan <i>survival</i> sel dalam kondisi stres. Penurunan ekspresi pada kanker menandakan sel lebih rentan mati dengan berbagai efek radiasi dan stress.	Tiamin terbukti menghambat pemecahan PARP-1
Kompleks NADPH-NOX	Memediasi factor kritis fisiologi dan patologi signal sel, inflamasi dan mitogenesis melalui penghambatan <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS)	Kadar NADPH bergantung pada jumlah tiamin dan tiamin menghambat factor stres oksidatif ROS dan NOS.

Dikutip dari: Lu'ong KV, Nguyễn LT. The role of tiamine in cancer: possible genetic and cellular signaling mechanisms. *Cancer Genomics Proteomics*. 2013 Jul-Aug;10(4):169-85. PMID: 23893925.

2.3 Enzim *Catechol-O-methyltransferase* (COMT)

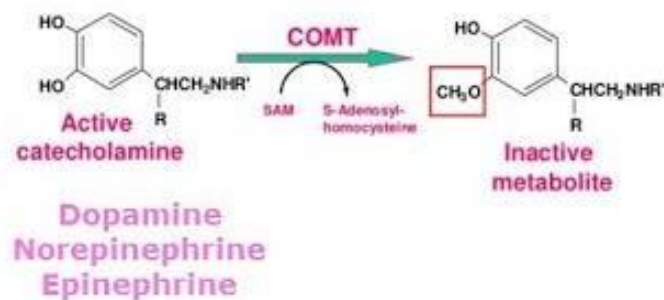
2.3.1 Gen COMT

Catechol-O-methyltransferase (COMT) adalah salah satu dari beberapa enzim yang menurunkan katekolamin seperti 28lipopoly, epinefrin, dan norepinefrin. Pada manusia, protein COMT dikodekan oleh gen COMT(Wray *et al.*, 2008). Peran katekolamin mengalami gangguan dalam sejumlah kondisi medis, beberapa obat farmasi menargetkan COMT untuk mengubah aktivitasnya (Jiang *et al.*, 2003). Di otak, degradasi lipopoly yang bergantung pada COMT sangat penting di daerah otak dengan ekspresi rendah *presynaptic dopamine transporter* (DAT), seperti korteks prefrontal. Proses ini seharusnya terjadi pada neuron postinaptik, karena secara umum, COMT terletak secara intraseluler dalam sistem saraf pusat (SSP). (Palmatier *et al.*, 2004) COMT pertama kali ditemukan oleh ahli biokimia Julius Axelrod pada tahun 1957.^{33,34}

Dua isoform dari COMT diproduksi antara lain, *soluble form* (S-COMT) dan *membrane-bound form* (MB-COMT). COMT terlibat dalam inaktivasi lipopolysacchari katekolamin (lipopoly, epinefrin, dan norepinefrin. Hasil temuan lama dan terbaru menunjukkan bahwa kedua bentuk COMT ditemukan pada semua jaringan tikus. Selain otak, bentuk *membrane-bound* COMT juga ditemukan di dalam jaringan perifer tikus dan memiliki jumlah yang sama dengan bentuk soluble COMT.

Reaksi spesifik yang dikatalisasi oleh COMT meliputi:

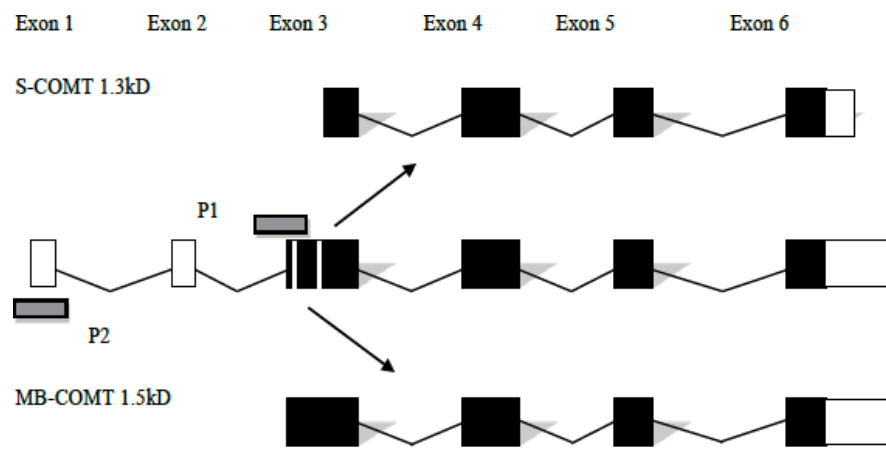
- Dopamin menjadi *3-Methoxytyramine*
- DOPAC menjadi HVA (asam homovanillic)
- Norepinefrin menjadi *Normetanephrine*
- Epinefrin menjadi *Metanephrine*



Gambar 9. Metabolisme Norepinefrin oleh Enzim COMT.³⁵

Dikutip dari: Volavka, J., Bilder, R. dan Nolan, K. 2004. Catecholamines and aggression: The role of COMT and MAO polymorphisms, *Annals of the New York Academy of Sciences*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 1036(1), hal. 393–398. doi: 10.1196/annals.1330.023.

Gen COMT terletak pada rantai panjang kromosom di gugus ke-22 antara posisi dasar, yaitu berdekatan dengan sentromer dan telomer. Gen COMT terdiri dari 6 exon yang membentuk 2 isoform enzim, yaitu membrane bound (MB-COMT) dan soluble cystolic (S-COMT) membentuk COMT. Gambar 2.3 menunjukkan struktur gen. dua exon pertama merupakan non-coding; exon ketiga mengkode dua set mRNA yang berbeda: satu disetiap bentuk enzim. Exon keenam menterjemahkan kodn mRNA terpotong pada soluble form tetapi utuh pada *membrane bound form*.



Gambar 10. Gen COMT.³⁶

Dikutip dari: Mcgregor, N. R. 2014. Catechol O-Methyltransferase: a review of the gene and enzyme, *Journal of Dentistry and Clinical Resarch*, 1(1), hal. 7–26. Tersedia pada: <https://www.researchgate.net/publication/270275399>.

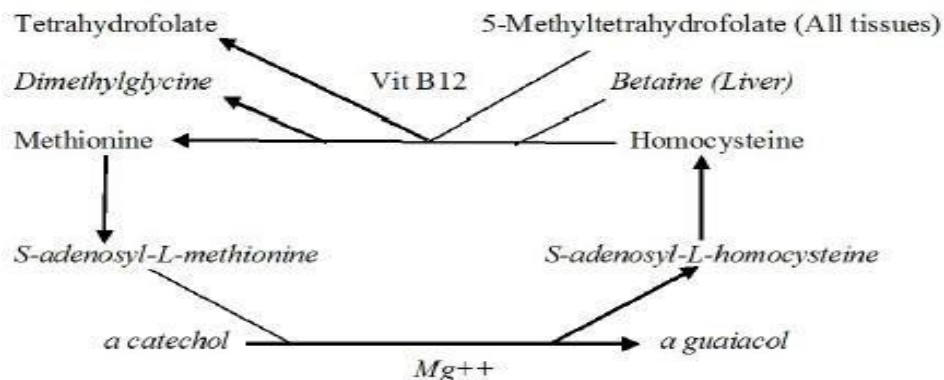
Ekspresi gen COMT menyebabkan pembentukan 2 isoform enzim; a) bentuk membrane-bound (MB-COMT) yang umumnya ditemukan pada sel saraf di otak dan kelenjar adrenal serta memiliki berat 28 kDa; dan b) bentuk soluble (S-COMT) yang umumnya ditemukan di ginjal, hati, dan darah dengan berat 25 kDa.

Pada jaringan manusia, jumlah S-COMT form jauh melebihi jumlah MB-COMT kecuali di otak, dimana MB-COMT merupakan 70% enzim yang ada, dan juga pada kelenjar adrenal. Jadi, sebagian besar jaringan tubuh umumnya

mengekspresikan gen S-COMT, kecuali di otak dan kelenjar adrenal dimana MB-COMT ditemukan hingga 70% dari enzim yang tersedia.³⁶

2.3.2 Aktivitas fisiologis COMT

COMT pertama kali dijelaskan oleh Axelrod dan Tomchick sebagai enzim dependen magnesium yang mengkatalis substrat metilasi katekol dengan menggunakan S-adenosylmetionin sebagai donor metal (Gambar 2.4). Aktivitas enzim bergantung tidak hanya pada bentuk substrat tetapi juga metabolisme berbagai faktor, transportasi, aktivasi, degradasi, fungsi enzim polimorfik, dan fungsi reseptor metabolit. Beberapa metabolit terlibat dalam aktivitas COMT yaitu S-adenosylmethionine (SAME), metionin, S-adenosylhomocysteine (SAH), homosistein, vitamin B12, magnesium dan asam folat. Aktivitas COMT dapat dipengaruhi oleh banyak reaksi lain yang juga berperan dalam siklus metilasi, vitamin B12, dan asam folat.³⁶



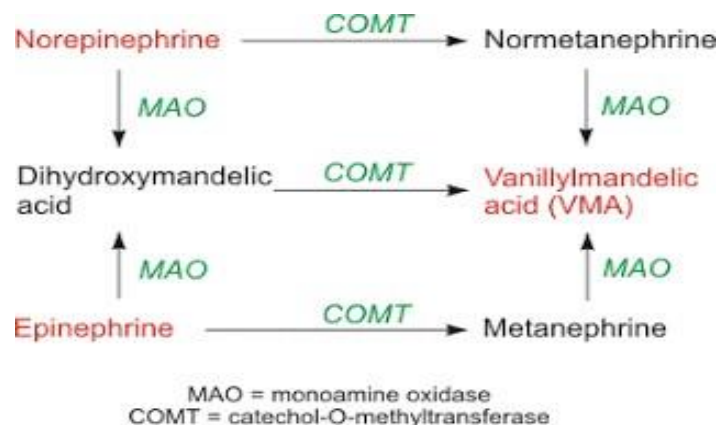
Gambar 11. Jalur formasi dan degradasi katekolamin untuk COMT.³⁶

Dikutip dari: Mcgregor, N. R. 2014. Catechol O-Methyltransferase: a review of the gene and enzyme, Journal of Dentistry and Clinical Research, 1(1), hal. 7–26. Tersedia pada: <https://www.researchgate.net/publication/270275399>.

Reaksi dari kedua bentuk enzim COMT memanfaatkan konversi SAME menjadi SAH untuk transfer grup metal dari molekul yang terlibat. S-COMT dan MB-COMT memiliki afinitas yang sama dalam berikatan dengan SAME, yaitu kapasitas ikatan magnesium, hambatan kalsium, dan aktivitas pH optimal yang sama. Namun, terdapat perbedaan signifikan pada kedua enzim mengenai substratnya, dimana aktivitas MB-COMT 10-100 kali lipat lebih besar dibanding

S-COMT. Apakah peningkatan aktivitas ini merupakan hasil dari membran atau faktor yang berhubungan dengan residu extra N-terminal dari MB-COMT sampai saat ini masih belum diketahui. Penilaian perubahan aktivitas SAME menunjukkan perubahan aktivitas COMT dengan hubungannya terhadap perubahan struktur atau ketersediaan kofaktor (Gambar 2.9).³⁶

Di otak, degradasi dopamin yang bergantung pada COMT sangat penting di daerah otak dengan ekspresi rendah transporter dopamin presinaptik (DAT), seperti di korteks prefrontal. Ada kontroversi mengenai dominasi dan orientasi membran yang terikat COMT dalam CNS, yaitu, apakah proses COMT ini aktif secara intraseluler dalam neuron dan glia postsinaptik, atau berorientasi ke luar pada membran, bertindak secara ekstraseluler pada dopamin sinaptik dan ekstrasinaptik. COMT terlarut dapat ditemukan secara ekstraseluler, meskipun COMT ekstraseluler memainkan peran yang kurang signifikan dalam SSP dibandingkan dengan perifer. Meskipun penting dalam neuron, COMT sebenarnya terutama diekspresikan dalam hati.³⁵



Gambar 12. *Norepinephrine, Epinephrine, COMT and MAO enzymes*

Dikutip dari: Mcgregor, N. R. 2014. Catechol O-Methyltransferase: a review of the gene and enzyme, *Journal of Dentistry and Clinical Research*, 1(1), hal. 7–26. Tersedia pada: <https://www.researchgate.net/publication/270275399>.

Enzim COMT memecah katekolamin. Apabila COMT mengalami disfungsi maka aktivitas COMT menjadi lebih rendah, sehingga akan terjadi kelebihan katekolamin kronis. Norepinefrin dan epinefrin dimetabolisme oleh

enzim COMT dan monoamine oksidase (MAO). Efek katekolamin dalam tubuh tergantung pada aktivitas enzim COMT dan MAO.

Distribusi COMT banyak diteliti pada jaringan otak, namun aktivitas COMT secara signifikan lebih tinggi secara signifikan di jaringan perifer. Tidak ada perbedaan jumlah protein atau aktivitas COMT. Distribusi COMT telah paling intensif dipelajari di otak walaupun, secara umum, jumlah mRNA, protein, dan aktivitas COMT secara signifikan lebih tinggi di jaringan perifer.³⁵

2.3.3. Hubungan COMT dan persepsi Nyeri

Hubungan COMT dengan persepsi nyeri secara jelas melalui dari perubahan kadar katekolamin. Penurunan jumlah COMT akan meningkatkan kadar dari epinefrin, norepinefrin serta dopamine. Ketiga senyawa ini akan menduduki reseptornya masing masing dan mempegaruhi persepsi nyeri terutama pada tahap modulasi⁹.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penurunan COMT memiliki hubungan yang signifikan terhadap nyeri yang dirasakan pasien kanker. Hal ini dikaitkan dengan mekanisme peningkatan senyawa katekolamin yang menstimulasi reseptor adrenergic $\alpha 1/2$ melalui epinefrin dan norepinefrin, serta modulasi melalui reseptor dopaminergik D2 oleh dopamin. Selain itu efek antioksidan dari peningkatan katekolamin dihipotesiskan berpengaruh terhadap nyeri. Efek analgesik ini ditemukan terutama mempengaruhi persepsi nyeri neuropatik¹⁰.

Mekanisme dari hasil penelitian lain juga menunjukkan, selain mempengaruhi nyeri kanker dan nyeri neuropatik, perubahan kadar COMT juga mempengaruhi persepsi nyeri nosiseptif. Hal ini didapatkan melalui stimulasi katekolamin terhadap reseptor $\beta 2/3$, yang meningkatkan sensitivitas terhadap nyeri. Sehingga menjadi kesimpulan dengan penurunan COMT akan bersifat analgetik terhadap nyeri neuropatik maupun nyeri kanker, namun berbanding terbalik dengan meningkatkan persepsi nyeri nosiseptif⁹.

Dalam penelitian lain juga disebutkan selain mempengaruhi persepsi nyeri, COMT terbukti memberikan efek terhadap peningkatan reseptor opioid. Pada hasil

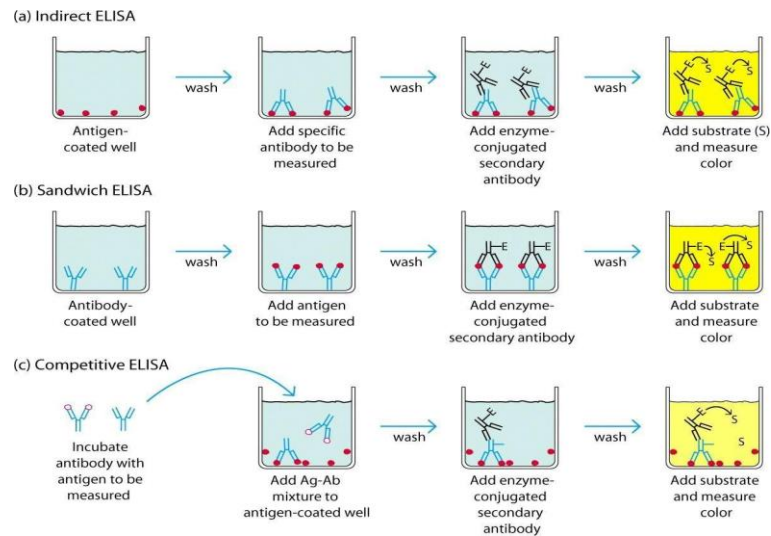
pengujian Jense et al. viabilitas opioid meningkat dalam kondisi COMT yang rendah dan penurunan kebutuhan dosis opioid berbanding lurus dengan penurunan kadar COMT. Hal ini menjadi bukti bahwa pemberian tiamin dalam menurunkan COMT dapat menjadi alasan tiamin sebagai adjuvan terapi dengan opioid.³⁷

2.4 Metode ELISA

ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) atau nama lainnya *Enzyme Immunoassay* (EIA) merupakan teknik biokimia yang banyak digunakan di bidang imunologi untuk mendeteksi adanya antibody atau antigen pada suatu sampel. ELISA diperkenalkan pada tahun 1971 oleh Peter Perlmann dan Eva Engvall untuk menganalisis adanya interaksi antigen dengan antibody di dalam suatu sampel dengan menggunakan enzim sebagai reporter label. Terdapat beberapa jenis teknik ELISA, yaitu:³⁸

1. Indirect ELISA;
2. Direct ELISA;
3. ELISA Sandwich;
4. ELISA Multiplex;
5. ELISA Biotin Streptavidin.

Dalam penggunaan sehari-hari ELISA bisa digunakan untuk melabel suatu antigen atau mengetahui antibody yang ada dalam tubuh. Apabila ingin mengetahui antigen apa yang ada di dalam tubuh, maka yang diendapkan adalah antibodynya, begitu pula sebaliknya. Untuk mendeteksi kadar suatu protein, maka dapat digunakan teknik ELISA sandwich assay dengan dengan mengedapkan antibody pada *well plate*.



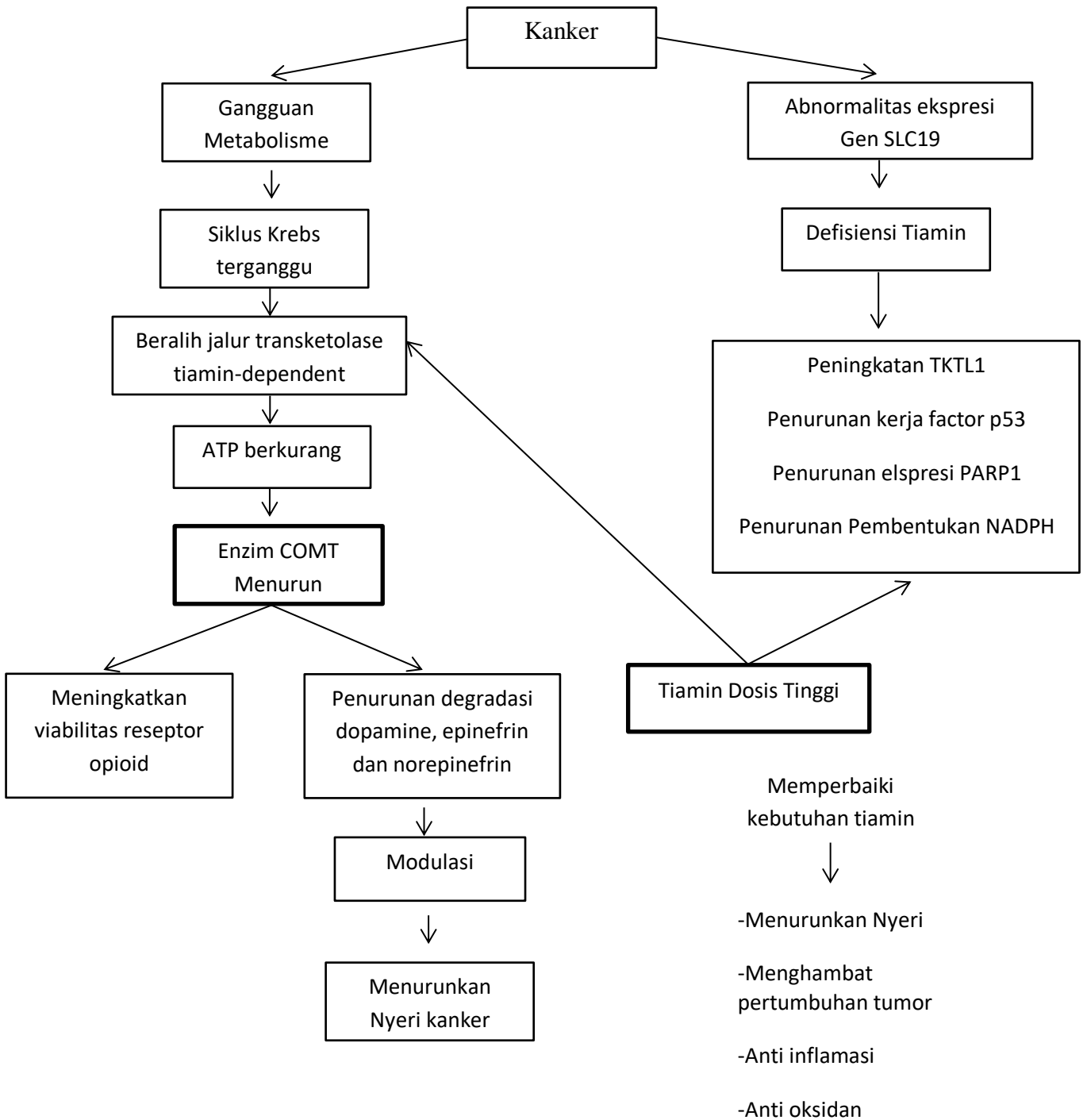
Gambar 13. Prinsip metode ELISA

Dikutip dari: Review: immunoassays in DNA damage and instability detection - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Schematic-presentation-of-basic-types-of-ELISA-enzyme-linked-immunosorbent-assay-a_fig1_334656471

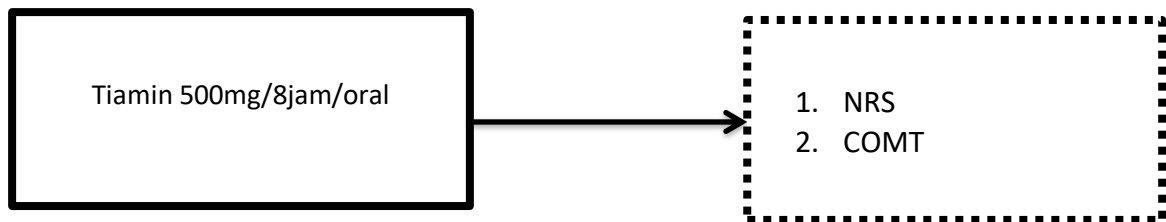
Fungsi dari test ELISA yaitu bukan hanya untuk mengetahui keberadaan suatu antigen dengan antibodi tetapi juga untuk mengukur kadar antigen atau antibodi tersebut dengan menggunakan alat spektrofotometer. Spektrofotometer adalah sebuah alat yang dapat mengukur jumlah dari cahaya yang menembus sumuran dari microplate. Kompleks antigen-antibodi yang terjadi pada well microplate dan setelah pemberian substrat, enzim yang terikat pada antibody ke dua pada kompleks antigen-antibodi yang terbentuk akan memberikan perubahan warna pada cairan tersebut, sehingga akan memberikan *optical density* yang berbeda. *Optical density* dapat dinyatakan meningkat atau menurun berdasarkan pengenceran material standart, sehingga akan menghasilkan kurva *dose-response* yang nantinya akan digunakan untuk mengestimasi kadar protein tersebut.³⁸

BAB III

KERANGKA TEORI



BAB IV
KERANGKA KONSEP



Gambar 4.1 Kerangka Konsep

Keterangan :



: Variabel Independen



: Variabel Dependen