

**KARAKTERISTIK NEUTROFIL PADA PASIEN *CANCER PAIN* YANG
MENDAPATKAN OKSIKODON (KAJIAN LITERATUR)**



OLEH :

SITI BALQIS BINTI AHMAD NURMAN

C011171833

PEMBIMBING :

DR. NUR SURYA WIRAWAN, SP.AN-KMN, M.KES

DISUSUN

**SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK MENYELESAIKAN
STUDI PADA PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2020

**KARAKTERISTIK NEUTROFIL PADA PASIEN *CANCER PAIN* YANG
MENDAPATKAN OKSIKODON (KAJIAN LITERATUR)**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

Siti Balqis Binti Ahmad Nurman

C011171833

PEMBIMBING :

DR. NUR SURYA WIRAWAN, SP.AN-KMN, M.KES

UNIVERSITAS HASANUDDIN

FAKULTAS KEDOKTERAN MAKASSAR

2020

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif Dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul :

“KARAKTERISTIK NEUTROFIL PADA PASIEN *CANCER PAIN* YANG MENDAPATKAN OKSIKODON (KAJIAN LITERATUR)”

Hari, Tanggal : Jumaat, 4 Desember 2020

Waktu : 10.00 WITA – selesai

Tempat : Via *Room Meeting Zoom*

Makassar, 6 Desember 2020

**(dr. Nur Surya Wirawan, Sp.An-KMN, M.Kes)
198204222008011007**

HALAMAN PENGESAHAN

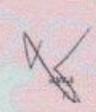
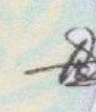
SKRIPSI

**"Karakteristik Neutrofil pada Pasien Cancer Pain yang Mendapat Oksikodon
(Kajian Literatur)"**

Disusun dan Diajukan Oleh
Siti Balqis binti Ahmad Nurman
C011171833

Menyetujui

Panitia Penguji

No	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	dr. Nur Surya Wirawan, Sp.An-KMN, M.Kes	Pembimbing	1. 
2.	dr. Ari Santri Palinrungi, Sp.An, M.Kes.	Penguji 1	2. 
3.	dr. Abdul Wahab, Sp.An	Penguji 2	3. 

Mengetahui :

Wakil Dekan
Bidang Akademik Riset & Inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Drs. dr. Irfani Idris, M.Kes.
NIP. 1971031998021001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si
NIP. 196805301997032001

**DEPARTEMEN ILMU ANESTESI, PERAWATAN INTENSIF DAN MANAJEMEN
NYERI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
2020**

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi :

**“KARAKTERISTIK NEUTROFIL PADA PASIEN *CANCER PAIN* YANG
MENDAPATKAN OKSIKODON (KAJIAN LITERATUR)”**

Makassar, 6 Desember 2020



**(dr. Nur Surya Wirawan, Sp.An-KMN, M.Kes)
198204222008011007**

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Siti Balqis binti Ahmad Nurman
NIM : C011171833
Tempat & tanggal lahir : Malaysia, 6 September 1998
Alamat Tempat Tinggal : Kampung Sijangkang, Selangor, Malaysia
Alamat email : balqisnurman@gmail.com
Nomor HP : +60183775067

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi dengan judul ” Karakteristik Neutrofil pada Pasien *Cancer Pain* yang Mendapat Oksikodon (Kajian Literatur)” adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya

Makassar, 6 Desember 2020

Yang Menyatakan,



Siti Balqis binti Ahmad Nurman
C011171833

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah Subhanahu wa ta'ala karena atas rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul ” ” Karakteristik Neutrofil pada Pasien *Cancer Pain* yang Mendapat Oksikodon (Kajian Literatur)”. Skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya doa, bantuan, dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih banyak kepada:

1. Allah Subhanahu wa ta'ala, atas rahmat dan ridho-Nya lah skripsi ini dapat terselesaikan.
2. Nabi Muhammad Shallallahu ‘alaihi wasallam, sebaik-baik panutan yang selalu mendoakan kebaikan atas umatnya.
3. Suami tersayang, Muhammad Izzat Akmal dan anak gadis yang tercinta Siti Safiyya yang sentiasa menjadi pembakar semangat untuk penulis
4. Kedua orangtua Ahmad Nurman Tumeran, Siti Mariam serta ibu ayah Abd Wahab Dahlan dan Haslina Osman. Tidak lupa kepada adik beradik & ipar yang berkontribusi besar dalam penyelesaian skripsi ini dan tak pernah henti mendoakan dan memotivasi penulis untuk menjadi manusia yang bermanfaat bagi sesama serta sukses dunia dan akhirat.
5. Anak buah penulis ; Anas Rayyan, Yusuf, Muadz Zhafran, Kakak Alifah, Abang Rafiq, Afdalina, Afrina Amani, Umar, Aisyah, Ziyad Iskandar, Ziyad Iman, Shafaa, Saif yang selalu melengkapi hidup penulis dengan keletah mereka
6. Rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan, dan keahlian.
7. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian.
8. dr. Nur Surya Wirawan, Sp.An-KMN, M.Kes selaku pembimbing skripsi atas kesediaan, keikhlasan, dan kesabaran meluangkan waktunya memberikan bimbingan dan arahan kepada
9. dr. Ari Santri Palinrunji, Sp.An, M.Kes. & dr. Abdul Wahab, Sp.An selaku penguji atas kesediaannya meluangkan waktu memberi masukan untuk skripsi ini.

10. TroezianzXVII Family, Muhammad Afiq, Muhammad Isa, Muhammad Luqman Arif, Nurzulfadhli, Nasliyana Izzaty, Wan Nuralieya, Nur Farahin, Nurul Izzah, Intan Suraya, Nurin Afrina, Farah Amira, Nur Amalia Adlin, Jelvelerie, Ramziah, Nur Syahirah yang setia menemani , tak pernah berhenti untuk saling mendoakan, menyemangati, dan mengingatkan untuk bahagia dalam menjalani kehidupan, termasuk dalam penyelesaian skripsi ini.
11. Keluarga Cemara, yang tidak bisa disebutkan satu satu karena cukuplah tersemat di hati penulis. Walau jauh, namun selalu rasa dekat di hati penulis.
12. Teman-teman V17REOUS, Angkatan 2017 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu mendukung dan memotivasi penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
13. Terakhir semua pihak yang membantu dalam penyelesaian skripsi ini namun tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang sifatnya membangun dari semua pihak demi penyempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini bisa berkontribusi dalam perbaikan upaya kesehatan dan bermanfaat bagi semua pihak.

Makassar, 6 Desember 2020



Siti Balqis binti Ahmad Nurman

Siti Balqis binti Ahmad Nurman (C011171833)

dr. Nur Surya Wirawan, Sp.An-KMN, M.Kes

Karakteristik Neutrofil pada Pasien *Cancer Pain* yang Mendapat Oksikodon (Kajian Literatur)

ABSTRAK

Latar Belakang : Perawatan kanker dan manajemen nyeri kanker adalah beban kesehatan utama di seluruh dunia. Pada 2008, 13% dari semua kematian di seluruh dunia dan 25% kematian di Amerika Serikat disebabkan oleh kanker. Pada bagian yang sama tahun, diperkirakan 12,7 juta kasus baru kanker didiagnosis dan pada tahun 2030, jumlah ini adalah diproyeksikan tumbuh menjadi 22 juta kasus baru setiap tahun (American Cancer Society). *Cancer Pain* adalah nyeri nosiseptif (respons sistem saraf sensorik terhadap rangsangan tertentu yang membahayakan atau berpotensi berbahaya) di mana rasa sakit dapat timbul dari peradangan, infiltrasi tumor pada saraf (neuropatik nyeri) atau jaringan lain (nyeri viseral atau somatik), pengobatan, prosedur diagnostik dan terapeutik, dan dari lainnya faktor psikologis dan lingkungan. Rasa sakit pada pasien dengan kanker dapat hadir dalam berbagai jenis rasa sakit pada tahapan yang berbeda. Rasa nyeri terdiri dari nyeri akut, berulang atau kronis akibat kanker atau perawatannya. Prevalensi nyeri tinggi pada pasien kanker: 20-50% pada saat diagnosis; 50% selama fase pengobatan; 75-90% selama fase kanker lanjut. (Micheal J Cousins, 2007).

Metode : Penelitian ini bersifat kajian literature dengab mengumpulkan, mengidentifikasi, mengevaluasi melalui pengumpulan data-data yang sudah ada yang berkaitan dengan perubahan karakteristik neutrofil setelah pemberian oksikodon pada pasien cancer pain. Metode pengumpulan data pustaka, atau penelitian yang obyek penelitiannya didapatkan melalui beragam informasi kepustakaan seperti jurnal ilmiah dan dokumen hasil penelitian.

Hasil: Berdasarkan hasil pencarian didapatkan sebanyak 2591 artikel dari pencarian kata kunci kemudian dilakukan screening sesuai kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 6 artikel untuk selanjutnya dilakukan review.

Kesimpulan: Oksikodon memiliki peran terhadap respon inflamasi. Oksikodon telah terbukti dapat menekan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6 dan IL-8 yang memiliki peran dalam aktivasi dari neutrofil. Dalam studi uji manusiapun menunjukkan pasien yang diberikan oksikodon memiliki kadar neutrofil yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang tidak mendapatkan terapi oksikodon.

Kata kunci: Neutrofil, *Cancer Pain*, Oksikodon, Opioid

Siti Balqis binti Ahmad Nurman (C011171833)

dr. Nur Surya Wirawan, Sp.An-KMN, M.Kes

Characteristics of Neutrophils in Cancer Pain Patients who Receive Oxycodone (Study Literature)

ABSTRACT

Background: Cancer care and cancer pain management are major health burdens worldwide. In 2008, 13% of all deaths worldwide and 25% of deaths in the United States were caused by cancer. In the same part of the year, an estimated 12.7 million new cases of cancer are diagnosed and by 2030, this number is projected to grow to 22 million new cases each year (American Cancer Society). Cancer Pain is nociceptive pain (sensory nervous system response to certain dangerous or potentially dangerous stimuli) in which pain may arise from inflammation, tumor infiltration of nerves (neuropathic pain) or other tissues (visceral or somatic pain), medication, diagnostic procedures and therapeutic, and from other psychological and environmental factors. Pain in patients with cancer can present in different types of pain at different stages. The pain consists of acute, recurrent or chronic pain due to cancer or its treatment. High pain prevalence in cancer patients: 20-50% at the time of diagnosis; 50% during the treatment phase; 75-90% during the advanced cancer phase. (Micheal J Cousins, 2007).

Methods: This study is a literature review by collecting, identifying, evaluating through the collection of existing data related to changes in neutrophil characteristics after oxycodone administration in cancer pain patients. Methods of collecting library data, or research where the object of research is obtained through a variety of library information such as scientific journals and research documents.

Results: Based on the search results, there were 2591 articles from keyword searches, then screened according to the inclusion and exclusion criteria, 6 articles were obtained for further review.

Conclusion: Oxycodone has a role in inflammatory response. Oxycodone has been shown to suppress pro-inflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1, IL-6 and IL-8 which have a role in the activation of neutrophils. Human trials have also shown that patients given oxycodone had lower levels of neutrophils than patients who did not receive oxycodone therapy.

Keywords: Neutrophils, Cancer Pain, Oxycodone, Opioids

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI.....	xi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
Latar Belakang	1
Rumusan Masalah	2
Tujuan Penelitian	3
Tujuan Umum	3
Tujuan Khusus	3
Manfaat Penelitian	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 <i>Cancer Pain</i>	4
2.1.1 Definisi	4
2.1.2 Jenis rasa nyeri pada penderita kanker	4
2.1.3 Patofisiologi.....	5
2.2 Oksikodon	7
2.2.1 Karakteristik oksikodon.....	7
2.3 Neutrofil dan Kanker	8

BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL & HIPOTESIS PENELITIAN.....	11
3.1 Kerangka Teori	11
3.2 Kerangka Konsep.....	11
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	12
4.1 Jenis Penelitian	12
4.2 Sumber Data.....	12
4.3 Kriteria Inklusi & Eksklusi	12
4.4 Alur Penulisan.....	13
BAB 5 PEMBAHASAN.....	14
BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN.....	17
6.1 Kesimpulan	17
6.2 Saran	17
DAFTAR PUSTAKA.....	18

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Perawatan kanker dan manajemen nyeri kanker adalah beban kesehatan utama di seluruh dunia. Pada 2008, 13% dari semua kematian di seluruh dunia dan 25% kematian di Amerika Serikat disebabkan oleh kanker. Pada bagian yang sama tahun, diperkirakan 12,7 juta kasus baru kanker didiagnosis dan pada tahun 2030, jumlah ini adalah diproyeksikan tumbuh menjadi 22 juta kasus baru setiap tahun (American Cancer Society).

Cancer Pain adalah nyeri nosiseptif (respons sistem saraf sensorik terhadap rangsangan tertentu yang membahayakan atau berpotensi berbahaya) di mana rasa sakit dapat timbul dari peradangan, infiltrasi tumor pada saraf (neuropatik nyeri) atau jaringan lain (nyeri viseral atau somatik), pengobatan, prosedur diagnostik dan terapeutik, dan dari lainnya faktor psikologis dan lingkungan. Rasa sakit pada pasien dengan kanker dapat hadir dalam berbagai jenis rasa sakit pada tahapan yang berbeda. Rasa nyeri terdiri dari nyeri akut, berulang atau kronis akibat kanker atau perawatannya. Prevalensi nyeri tinggi pada pasien kanker: 20-50% pada saat diagnosis; 50% selama fase pengobatan; 75-90% selama fase kanker lanjut. (Micheal J Cousins, 2007).

Nyeri terkait kanker, yang diakibatkan oleh proses penyakit atau sebagai gejala sisa pengobatan, sering kali menantang untuk dikendalikan dan mungkin tidak merespons rejimen analgesik standar. Opioid adalah terapi landasan untuk sebagian besar nyeri kanker pasien (Finkel JC) Opioid oral adalah pengobatan pilihan untuk nyeri kanker kronis. Morfin adalah opioid pilihan yang kuat untuk pengobatan nyeri kanker sedang hingga berat menurut pedoman dari World Health Organization (WHO). Pasien yang tidak cukup dengan pereda nyeri atau efek samping yang tidak

dapat ditoleransi dengan satu opioid, sering berhasil diobati dengan agen lain atau dengan agen yang sama diberikan dengan rute yang berbeda. Rotasi opioid, atau beralih ke opioid alternatif, membantu beberapa pasien mencapai kontrol nyeri yang lebih baik dengan efek samping terkait yang lebih sedikit. Oksikodon terutama digunakan sebagai pelepasan terkontrol untuk sakit kronis. Solusi dan tablet yang segera dirilis digunakan untuk nyeri akut atau nyeri terobosan. Parenteral oksikodon adalah alternatif yang baik jika opioid tidak bisa diberikan secara oral (Kalso 2005).

Oksikodon adalah *μ-opioid receptor specific ligand*, dengan sifat agonis yang jelas. Seperti morfin dan agonis murni lainnya, tidak ada batas yang diketahui untuk efek analgesik oksikodon. Metabolit aktif oksikodon (mis., Oxymorphone) amat penting dalam analgesia yang dimediasi oksikodon. Perbedaan farmakokinetik utama antara oksikodon dan morfin adalah ketersediaan bioavailabilitas oral. Ketersediaan bioavailabilitas oksikodon > 60% dan ketersediaan bioavailabilitas morfin 20%. Banyak penelitian membuktikan bahwa keberhasilan oksikodon dalam pengendalian nyeri-kanker setidaknya sama dengan morfin dan hidromorfon. Profil toksisitas oksikodon lebih baik daripada morfin. Oleh karena itu oksikodon merupakan alternatif yang valid untuk morfin dalam pengelolaan nyeri kanker sedang hingga berat, juga sebagai pengobatan lini pertama. (Manag, September 2016)

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut

1. Bagaimana proporsi pemberian oksikodon pada pasien cancer pain dan efeknya?
2. Bagaimana hubungan kadar neutrofil pada pasien cancer pain yang mendapatkan oksikodon di rumah sakit Wahidin Sudirohusodo?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perubahan neutrofil pada pasien *cancer pain* yang mendapatkan terapi oksikodon

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat secara Teoritik

Manfaat yang diharapkan dalam kajian ini diharapkan didapatkan perubahan karakteristik neutrofil pada pasien *cancer pain* yang mendapatkan oksikodon

1.4.2 Manfaat secara aplikatif

Bagi Praktisi Kesehatan

Manfaat yang diharapkan dalam penelitian ini dapat dijadikan sebagai informasi untuk mengetahui Perubahan Netrofil pada pasien *cancer pain* yang mendapatkan terapi oksikodon

Bagi Masyarakat

Menambah pengetahuan dan wawasan tentang perubahan neutrofil pada pasien *cancer pain* yang mendapatkan terapi oksikodon.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Cancer Pain

2.1.1 Definisi *Cancer Pain*

Cancer Pain adalah nyeri nosiseptif (respons sistem saraf sensorik terhadap rangsangan tertentu yang membahayakan atau berpotensi berbahaya) di mana rasa sakit dapat timbul dari peradangan, infiltrasi tumor pada saraf (neuropatik nyeri) atau jaringan lain (nyeri viseral atau somatik), pengobatan, prosedur diagnostik dan terapeutik, dan dari lainnya faktor psikologis dan lingkungan. Rasa sakit pada pasien dengan kanker dapat hadir dalam berbagai jenis rasa sakit pada tahapan yang berbeda. Rasa nyeri terdiri dari nyeri akut, berulang atau kronis akibat kanker atau perawatannya. Prevalensi nyeri tinggi pada pasien kanker: 20-50% pada saat diagnosis; 50% selama fase pengobatan; 75-90% selama fase kanker lanjut. (Micheal J Cousins, 2007)

2.1.2 Jenis rasa nyeri pada penderita kanker

- a. Pasien dengan nyeri akut
 - i. Terkait dengan diagnosis kanker
 - ii. Terkait dengan terapi kanker (pembedahan, kemoterapi atau radiasi)
- b. Pasien dengan nyeri kronis
 - i. Terkait dengan perkembangan kanker

- ii. Terkait dengan terapi kanker (pembedahan, kemoterapi atau radiasi)
- iii. Pasien dengan nyeri kronis yang sudah ada sebelumnya dan nyeri terkait kanker

2.1.3 Patofisiologi

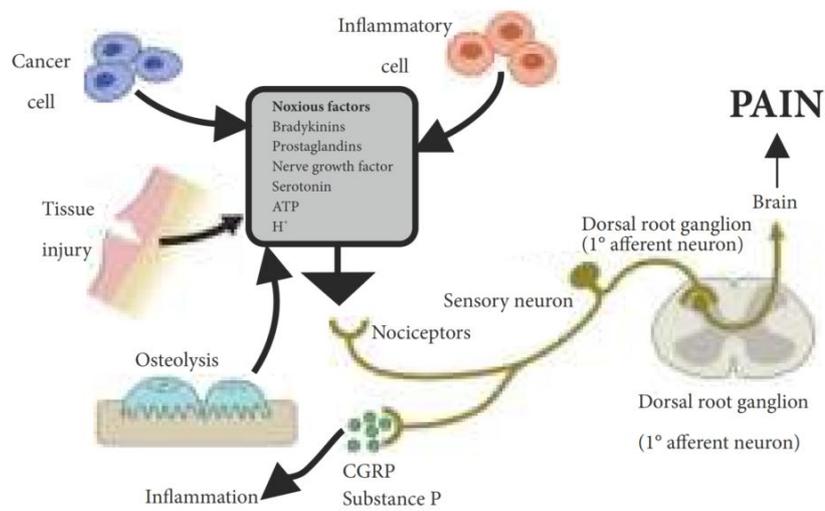
Nyeri akut terjadi pada pasien kanker setelah operasi, radioterapi atau kemoterapi. Setelah satu atau lebih dari perawatan ini selesai, sesetengah pasien berkembang menjadi nyeri persisten (nyeri kronis), seringkali disebabkan oleh kerusakan saraf dari perawatan itu sendiri. Faktor resiko pada pasien setelah operasi kanker mirip dengan yang untuk operasi apa pun.

Sebagian besar nyeri terkait kanker akut disebabkan invasi tumor, yang menyebabkan proses patofisiologis dari '*injury response*'; termasuk peradangan, edema, asidosis dan nekrosis. Rasa nyeri biasanya membaik dengan pengobatan kanker, tetapi beberapa akan mengalami versi kronis dari nyeri akut

Nyeri kronis dapat disebabkan langsung oleh kanker (sekitar 78%), pengobatan kanker (19%), atau kondisi yang tidak terkait dengan kanker (mis. penyakit konkuren). Namun, banyak pasien mengalami beberapa situs nyeri dan jenis nyeri: misalnya, nyeri otot (30-40%) selain nyeri yang berhubungan dengan kanker

Metastasis kanker ke tulang adalah penyebab paling umum nyeri kanker. Model hewan yang menggunakan mencit, memiliki sel sarkoma yang ditanamkan ke tulang paha menunjukkan perilaku nyeri

yang terkait dengan kerusakan tulang dan pelepasan mediator inflamasi yang berasal dari tumor (mis. prostaglandin, sitokin, endotelin). Makrofag, yang sering hadir dalam jumlah besar di beberapa massa tumor juga, menghasilkan mediator seperti TNF (tumor necrosis factor) dan interleukin yang mampu mengaktifkan nosiseptor. Rasa sakit mungkin disebabkan infiltrasi tumor pada saraf (nyeri neuropatik) atau jaringan lain (nyeri somatik atau visceral), atau mungkin terkait dengan perawatan atau prosedur yang diterima pasien (Micheal J Cousins, 2007)



(Mattam, 2018)

2.2 Oksikodon

2.2.1 Karakteristik oksikodon

Oksikodon adalah salah satu analgesik opioid yang paling umum digunakan untuk menghilangkan rasa sakit sedang hingga berat dan secara farmakodinamik sebanding dengan morfin. Farmakokinetik oksikodon oral berbeda dari morfin oral karena memiliki bioavailabilitas yang lebih tinggi, waktu paruh yang sedikit lebih lama, dan dimetabolisme hepatic oleh sitokrom P450 daripada menjalani glukuronidasi (Lugo RA, 2004). Oksikodon telah digunakan untuk mengelola nyeri terkait kanker dengan intensitas sedang hingga berat dan masalah nyeri kronis yang tidak terkait kanker

Oksikodon bertindak sebagai agonis lemah pada reseptor mu, kappa, dan delta opioid dalam sistem saraf pusat (SSP). Oksikodon terutama mempengaruhi reseptor opioid tipe-mu, yang digabungkan dengan reseptor G-protein dan berfungsi sebagai modulator, baik positif maupun negatif, dari transmisi sinaptik melalui G-protein yang mengaktifkan protein efektor. Karena sistem efektor adalah adenilat cyclase dan cAMP yang terletak di permukaan bagian dalam membran plasma, opioid mengurangi cAMP intraseluler dengan menghambat adenyl cyclase. Selanjutnya, pelepasan neurotransmitter nosiseptif seperti zat P, GABA, dopamin, asetilkolin, dan noradrenalin dihambat. Oksikodon juga menghambat pelepasan vasopresin, somatostatin, insulin, dan glukagon. Opioid menutup saluran voltage-gated calcium channel (agonis reseptor-kappa) dan membuka saluran kalium (agonis

reseptor mu dan delta). Ini menghasilkan hiperpolarisasi dan mengurangi eksitabilitas saraf. (Sunghwan Kim)

Data terbaru menunjukkan bahwa kombinasi tetap oksikodon / asetaminofen (5 mg / 325 mg) adalah opioid yang paling sering diresepkan di semua diagnosis nyeri kronis yang berbeda. (Coluzzi F, 2005) Keberhasilan CR oxycodone pada *cancer pain* hampir sama dengan morfin, IR oxycodone, dan hydromorphone. Tingkat tolerabilitasnya lebih baik daripada morfin dan efek samping yang lebih rendah pada sistem saraf pusat. (Manag, September 2016)

2.3 Neutrofil dan Kanker

Neutrofil, juga dikenal sebagai leukosit polimorfonuklear (PMN), adalah sel yang diproduksi di sumsum tulang dalam jumlah besar, $\sim 10^{11}$ sel per hari. Dalam kondisi homeostatis, neutrofil memasuki sirkulasi, bermigrasi ke jaringan, di mana mereka menjalankan fungsinya, dan akhirnya difagosit oleh makrofag, semua dalam selang sehari. Neutrofil adalah sel-sel efektor penting dalam sistem kekebalan tubuh (Mayadas et al., 2014)

Neutrofil sentiasa beredar di aliran darah untuk mencari tanda-tanda infeksi mikroba, dan ketika ditemukan, sel-sel ini dengan cepat merespons untuk membunuh patogen yang menyerang. Tiga fungsi antimikroba utama neutrofil: fagositosis, degranulasi, dan pelepasan bahan nuklear dalam bentuk *neutrophil extracellular traps* (NETs). Neutrofil merespons berbagai sinyal dan merespons dengan memproduksi beberapa sitokin dan faktor inflamasi lainnya yang memengaruhi dan mengatur inflamasi serta sistem kekebalan tubuh (William M Nauseef, 2014)

Kanker adalah suatu kondisi khusus, di mana jumlah neutrofil dalam sirkulasi meningkat, dan fenotip sel-sel ini berubah sepanjang perkembangan tumor. Pada kanker lanjut, neutrofil bersirkulasi dengan karakteristik yang berbeda bergantung kematangan, tumor sitotoksitas, dan supresi imun. (Sagiv, 2015)

Opioid yang diberikan secara sistemik adalah salah satu analgesik yang paling kuat untuk mengobati kanker. Satu efek samping lainnya adalah potensi opioid untuk menekan respon imun dan dengan demikian meningkatkan kerentanan terhadap infeksi. Hubungan antara opioid dan immunosupresi telah diteliti baik secara in vitro dan in vivo serta pada pasien. Namun, hasilnya tidak konsisten: Opioid eksogen seperti morfin dan fentanyl telah ditemukan merusak fungsi makrofag, sel pembunuh alami dan sel-T. Lebih lanjut, sel-sel imun termasuk neutrofil, makrofag, dan sel-T telah terbukti mengeluarkan peptida opioid endogen, yang kemudian berikatan dengan reseptor opioid perifer untuk meredakan nyeri inflamasi dan nyeri neuropatik. Selain sitokin, pelepasan peptida opioid dirangsang oleh penerapan opioid eksogen. Singkatnya, ada interaksi timbal balik antara sistem kekebalan tubuh dan opioid endogen serta eksogen. (Plein LM, 2017)

Opioid diketahui mempunyai sedikit efek pada komponen inflamasi dari respon stres pembedahan, bahkan pada peningkatan dosis selama anestesi umum. Opioid, seperti fentanil ataupun morfin, efektif dalam meminimalisir respon stress dan dapat memperlambat mula sensitisasi sentral, namun tidak memiliki efek pada respon inflamasi selama kerusakan jaringan. Efek opioid optimal pada saat sensitisasi sentral belum terjadi. Namun jika sensitisasi sentral sudah terjadi, dosis besar opioid akan dibutuhkan untuk menekan nyeri akut pascabedah. Penggunaan opioid dibatasi oleh resiko yang dapat timbul, seperti sedasi yang berkepanjangan, depresi pernapasan pascabedah, dan peningkatan toleransi opioid. (Taylor, N. Dkk, 1997)