

Potensi Conotoxin dari *Conus Spesies* Sebagai Analgesik

Izzatiana Nabila Ramadhani¹, Nani Wijayanti Dyah Nurrahman², Giftania Wardhani Sudjarwo³

^{1,2,3}Prodi S1Farmasi, Departemen Biologi Farmasi, Universitas Hang Tuah, Surabaya

ABSTRACT

Pain is an unpleasant sensory and emotional experience resulting from actual or potential tissue damage or tends to damage tissue. Analgesic is one of the therapies commonly used to relieve pain. Analgesic itself is divided into two types, namely opioids and non-opioid, where each of these drugs has effectiveness and side effects. Researchers are trying to find other alternatives that have the potential as analgesics, with high effectiveness and fewer side effects. *Conotoxin* is a venom derived from *Conus* and it has potential as an analgesic. One form of *Conotoxin* that has been developed is *Ziconotide*. *Ziconotide* works by activating miu receptors that block N-type calcium channels through the G protein mechanism so that the transmission of pain signals to nerve cells can be inhibited at the spinal cord level. This review article aims to evaluate the use of *Ziconotide* as an analgesic. The evaluation was carried out by considering the effectiveness and the emergence of side effects from 10 article related to *Ziconotide* based on inclusion and exclusion criteria. The results obtained from this review article are that *Ziconotide* has a fairly high effectiveness as an analgesic, this can be proven by the number of patients experiencing pain reduction of more than 30% at least 40% of the population in each literature, as well as side effects that can be said to be quite mild.

Keywords : Pain, Analgesic, *Conus*, *Conotoxin*, *Ziconotide*

ABSTRAK

Nyeri merupakan suatu pengalaman sensorik serta emosional tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan yang aktual atau potensial atau yang cenderung merusak jaringan. Analgesik merupakan salah satu terapi yang biasa digunakan untuk meredakan nyeri. Analgesik sendiri terbagi menjadi dua jenis yaitu opioid dan non opioid, dimana pada masing-masing obat tersebut memiliki efektivitas dan efek samping. Para peneliti mencoba mencari alternatif lain yang berpotensi sebagai analgesik, dengan efektivitas yang tinggi dan efek samping yang lebih ringan. *Conotoxin* merupakan venon yang berasal dari *Conus* dan venon tersebut memiliki potensi sebagai analgesik. Salah satu bentuk *Conotoxin* yang telah dikembangkan yaitu *Ziconotide*. *Ziconotide* bekerja dengan cara mengaktifasi reseptor miu yang menghambat kalsium channel tipe -N melalui mekanisme G protein maka dengan demikian penyaluran sinyal rasa sakit pada sel saraf dapat terhambat pada level spinal cord. Review artikel ini bertujuan untuk mengevaluasi terkait penggunaan *Ziconotide* sebagai analgesik. Evaluasi yang dilakukan dengan mempertimbangkan efektivitas dan munculnya efek samping dari 10 artikel terkait *Ziconotide* yang telah diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Hasil yang didapat dari review artikel ini yaitu *Ziconotide* memiliki efektivitas yang cukup tinggi sebagai analgesik, hal ini dapat dibuktikan dengan banyaknya pasien yang mengalami penurunan nyeri lebih dari 30% paling tidak 40% dari populasi pada setiap literatur, serta efek samping yang dapat dikatakan cukup ringan.

Kata Kunci : Nyeri, Analgesik, *Conus*, *Conotoxin*, *Ziconotide*

E-Mail:Ramadhani.Izzatiana@hangtuah.ac.id

PENDAHULUAN

Nyeri adalah sensasi yang menunjukkan bahwa tubuh sedang mengalami kerusakan inflamasi, jaringan, bahkan kerusakan yang lebih parah seperti disfungsi pada sistem saraf. Nyeri dapat menyebabkan rasa tidak nyaman seperti rasa terbakar dan tertusuk, sehingga dapat menganggu aktivitas sehari-hari pada pasien atau orang yang mengalami nyeri [4]. Nyeri dapat diklasifikasikan menjadi empat yaitu nyeri berdasarkan tempatnya, nyeri berdasarkan sifat, nyeri berdasarkan waktu serangan, dan nyeri berdasarkan ringan beratnya. Menurut WHO (World Health Organization) prevalensi nyeri persisten mencapai 33% untuk negara berkembang [1]. Hasil riset kesehatan dasar melaporkan jumlah penderita nyeri punggung bawah di Indonesia belum diketahui pasti, akan tetapi dapat diperkirakan prevalensi nyeri mencapai 7,6 % hingga 37 % [7].

Analgesik merupakan obat yang digunakan untuk mengurangi atau meredakan nyeri yang dialami oleh seseorang tanpa menghilangkan kesadaran. Analgesik sering dikonsumsi untuk meredakan gejala seperti sakit kepala, sakit gigi, sakit saat menstruasi, nyeri otot, sakit perut, kelelahan dan lainnya [17]. Adapun cara kerja analgesik secara umum yaitu dengan menghambat mediator nyeri yang dilepaskan seperti prostaglandin E2, leukotrien dan histamin. Jika mediator nyeri tidak terbentuk maka sinyal nyeri tidak akan sampai pada sistem saraf pusat [15].

Penelitian milik Gunawan [10] terkait penggunaan terapi analgesik jenis asam mefenamat, pada pasien kuretase dapat meredakan nyeri hingga lebih dari 35%, namun 16,25% dari jumlah pasien kuretase mengalami efek samping berupa mual dan

muntah. Penelitian lain terkait penggunaan analgesik jenis paracetamol dan ibuprofen pada pasien bayi HsPDA sebanyak 87-88% pasien dapat sembuh, akan tetapi penggunaan paracetamol dapat menimbulkan efek samping muntah sebesar 3%, dan kematian 17%, untuk ibuprofen sendiri juga menimbulkan efek samping berupa muntah 4%, hiperbilirubinemia 3%, dan GI Bleed sebesar 10%, dan kematian sebesar 34% [21].

Penggunaan analgesik di Indonesia cukup tinggi oleh karena itu beberapa peneliti mencari sumber daya alam yang dapat digunakan secara klinis dan berpotensi besar sebagai analgesik. Salah satu sumber daya yang telah ditemukan yaitu sumber daya dari laut. Contoh sumber daya laut yang dapat digunakan secara klinis dan berpotensi sebagai analgesik yaitu dari *Conus Spesies*.

Conus merupakan hewan invertebrata laut yang memiliki golongan paling banyak, serta dikenal luas oleh para kolektor biota laut karena memiliki corak dan warna yang bagus [24]. *Conus* secara tradisional banyak dimanfaatkan oleh masyarakat pesisir untuk dikonsumsi, selain itu cangkangnya yang berbentuk kerucut dapat dijadikan sebagai kerajinan tangan atau sebagai bahan baku pembuatan kapur sirih. Spesies siput *Conus* selain banyak diketahui karena memiliki corak warna dan bentuk yang menarik, spesies *Conus* ini juga dikenal dengan beberapa kandungan metabolit sekunder diantaranya protein, kitin, citosan, dan racun *Conotoxin* yang berbahaya [12].

Conotoxin telah terbukti menjadi sumber yang kaya akan ligan yang sangat selektif untuk saluran ion, reseptor, dan pengangkut dalam sistem saraf [20]. Ketika racun siput *Conus* masuk ke dalam tubuh manusia, *Conotoxin* akan memblokir calcium

channel. Hal ini mengakibatkan racun yang dihasilkan oleh siput Conus akan melakukan pemblokiran saluran yang menyampaikan rasa sakit dari sel-sel saraf ketika terbuka. Oleh karena itu, otak tidak dapat merasakan sinyal rasa sakit [4].

Perkembangan terakhir dari racun siput Conus magus banyak dikembangkan dan disintesis secara kimia sebagai analgesik. Penggunaan Conotoxin yang sudah dikembangkan menjadi Ziconotide salah satunya dalam bentuk Intrathecal pada pengobatan nyeri akut dan nyeri akibat kanker. menurut Rauck, et al., 2006 pada [20] menyatakan bahwa Intrathecal Ziconotide mempunyai efek yang ampuh sebagai analgesik. Biasanya Ziconotide digunakan sebagai alternatif terakhir sebagai terapi Intrathecal, karena biayanya yang relatif mahal. Akan tetapi panduan terbaru terkait pengobatan penyakit, mendorong penggunaan Ziconotide sebagai alternatif pertama yang digunakan untuk terapi analgesik, baik untuk nyeri neuropatik maupun nyeri nosiseptif.

Tujuan dari literatur review ini yaitu Untuk mengkaji potensi *Conotoxin* dari *Conus Spesies* sebagai analgesik.

METODE PENELITIAN

Metode

Narrative literature review dapat disusun secara beruntut dalam empat langkah menurut [9] yang meliputi :

1. Mengidentifikasi ruang lingkup topik yang akan direview
2. mengidentifikasi literatur yang paling tepat diarea topik yang akan dipilih.
3. Melakukan review literatur secara saksama serta selektif terhadap literatur yang dipilih
4. mencatat serta menulis review dengan menemukan struktur yang rasional untuk melakukan penulisan kajian data dalam

bentuk yang singkat, ringkas, serta menyertakan reverensi yang digunakan.

Pada penelitian ini dilakukan pencarian literatur menggunakan sejumlah database diantaranya seperti Google Scholar, Pubmed, Science Direct dan Researchgate. saat mencari literatur menggabungkan beberapa kata kunci dengan menggunakan metode Boolean Operators seperti **“OR”** dan **“AND”**, seperti contoh :

- (*Conidae AND Analgesic*)
- (*Conidae OR Conus AND Analgesic*)
- (*Conus AND Analgesic*)
- (*Conidae OR Conus Magus AND Analgesic*)
- (*Conus magus AND Analgesic*)
- (*Conidae OR Conus Geographus AND Analgesic*)
- (*Conus Geographus AND Analgesic*)
- (*Conidae OR Conus Gloriamaris AND Analgesic*)
- (*Conus Gloriamaris AND Analgesic*)
- (*Conus AND Conotoxin*)
- (*Conus AND Conotoxin AND Analgesic*)
- (*Conotoxin AND Analgesic*)
- (*Intrathecal AND Conotoxin*)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan penelitian literatur review yang sudah dilakukan terkait dengan potensi *Conotoxin* sebagai analgesik dari beberapa jenis *Conus* telah ditemukan sebanyak 398 artikel yang telah diperoleh dari database Google Scholar, Pubmed, Science direct yang sesuai dengan jurnal yang sudah ditetapkan. Dari 398 artikel yang telah dilakukan penilaian hingga didapatkan 10 artikel yang sesuai dengan kriteria yang sudah ditetapkan.

No	Penulis	Tahun	Judul	Desain Penelitian	Hasil
1	Rafaelli et al	2011	Italian Registry on Long-Term <i>Intrathecal Ziconotide</i> Treatment	<ul style="list-style-type: none"> - Waktu : 3 tahun - Metode : <i>Retrospective cohort study</i> - Sediaan : <i>Intrathecal</i> - Jumlah objek dan dosis : kelompok kanker 32 pasien dengan pemberian dosis awal 1,81mcg/hari, kelompok non kanker 72 pasien dan nyeri yang dirasakan lebih dari 6 bulan dengan pemberian dosis awal 1,24 mcg/hari). - 55 pasien belum pernah diberikan terapi injeksi <i>Intrathecal</i>, dan 49 pasien pernah mendapatkan terapi <i>Intrathecal</i> jenis morphin. - Peningkatan dosis disesuaikan sebesar 4,13 mcg, 4,73 mcg, 5,10 mcg, dan 5,54 mcg untuk pasien nyeri kanker. untuk pasien nyeri non kanker yaitu sebesar 3,23 mcg, 3,65 mcg, dan 3,95 mcg, 4,34 mcg, dan 4,59 mcg. 	<ul style="list-style-type: none"> - 72 pasien melaporkan bahwa terdapat pengurangan rasa nyeri dengan nilai rata-rata sebesar 30% - 56 pasien melaporkan terdapat pengurangan nyeri dengan nilai rata-rata sebesar 50% - Efek samping yang dirasakan oleh keseluruhan pasien (kanker dan non kanker) yaitu Gangguan psikomotor 34%, asthemia 22%, Ballance Disorder 15%, Mual 10%, Halusinasi 8%, Disuria 4%.
2	Dupoiron et al	2012	Ziconotide Adverse Events in Patients with Cancer Pain: A Multicenter Observational Study of a Slow Titration, Multidrug Protocol	<ul style="list-style-type: none"> - Waktu : 21 bulan - Metode : <i>Observational Cohort Study</i> - Sediaan : <i>Intrathecal</i> - Jumlah objek : 77 pasien (39 pria dan 38 wanita yang dimana 74 dari keduanya adalah pasien kanker, 3 pasien sarkoma) - Dosis awal rata-rata : 0,93 mcg/ hari - Dosis maksimal rata-rata : 4,2 mcg/ hari 	<ul style="list-style-type: none"> - Penurunan rasa nyeri rata-rata sebesar 48% (skala 8 dari 10 menjadi 4 dari 10) - Sebanyak 44 pasien mengalami efek samping yaitu mual 30%, memori alteration 26%, Mood disorder 24%, confusion 16%, dan Urinari Retention 17%
1.	Alicino et al	2012	<i>Intrathecal</i> Combination of Ziconotide and Morphine for refractory cancer pain : a rapidly	<ul style="list-style-type: none"> - Waktu : 4 minggu - Metode : RCT 	<ul style="list-style-type: none"> - Penurunan nyeri dilaporkan pada hari ke- 2 rata-rata sebesar 39%, pada hari ke-7 rata-rata sebesar 51% dan

No	Penulis	Tahun	Judul	Desain Penelitian	Hasil
3	Mohammed et al	2012	Bolus <i>Intrathecal Injection of Ziconotide (Prialta®)</i> to Evaluate the Option of Continuous Administration via an Implanted <i>Intrathecal Drug Delivery (ITDD) System: A Pilot Study.</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Waktu : 4 minggu - Metode : RCT - Sediaan : <i>Intrathecal</i> - Jumlah objek : 20 pasien (12 pria dan 8 wanita) - Dosis pemberian rata-rata sebesar 2,5 mcg / hari (minggu 1-2) - Penurunan dosis dilakukan hingga menjadi 1,2 mcg/hari dan peningkatan dosis dilakukan hingga menjadi 3,75 mcg/hari 	<ul style="list-style-type: none"> - Seluruh pasien rata-rata mengalami penurunan nyeri dalam skala VAS (Virtual Analog Scale) sebesar 25%. Untuk pasien neuropatik yang sudah diukur menggunakan VAS terbukti efektif menurunkan nyeri sekitar 43%, dan untuk pasien non neuropatik terbukti efektif menurunkan nyeri sekitar 4% - Efek samping yang dirasakan yaitu pusing, depresi, mual, penglihatan terganggu, linglung.
4	Alicino et al	2012	<i>Intrathecal Combination of Ziconotide and Morphine for refractory cancer pain : a rapidly acting and effective choice</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Waktu : 4 minggu - Metode : RCT - Sediaan: <i>Intrathecal</i> - Jumlah objek : 20 pasien (7 pria dan 13 wanita) berusia 18 tahun, nyeri karena kanker - Dosis awal : 2,4 mcg/hari - Dosis hari ke 7 : 1,2 mcg/hari - Dosis morphine : 1 mg/hari 	<ul style="list-style-type: none"> - Penurunan nyeri dilaporkan pada hari ke- 2 rata-rata sebesar 39%, pada hari ke-7 rata-rata sebesar 51% dan pada hari ke-28 rata-rata sebesar 62%. - Efek samping hanya dirasakan oleh 4 pasien, diantaranya yaitu <i>dizziness, asthemia, confusion, ataxia</i>.
5	Emanuel et al	2015	Ziconotide Trial by <i>Intrathecal Bolus Injections: An Open-Label Non-Randomized Clinical Trial in Postoperative/Posttraumatic Neuropathic Pain Patients Refractory to Conventional Treatment</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Waktu : 4 minggu - Sediaan : <i>Intrathecal Bolus Injection</i> - Metode : RCT - Jumlah objek : 23 pasien (13 pria, 10 wanita) dengan usia diatas 18 th, nyeri lebih dari 6 bulan, skala nyeri diatas 4 - Dosis : awal 2,5 mcg/ hari (pengurangan dosis menjadi 1,25 mcg/ hari, <p>Potensi <i>Conotoxin</i> dari <i>Conus Spesies</i> Sebagai Analgesik (Ramadhani, et al)</p> <p>dan peningkatan dosis hingga 3,75 mcg/hari)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Injeksi 1 : 6 dari 23 pasien yang mengalami penurunan nyeri diatas 30%. - Injeksi 2 : 3 dari 12 pasien yang mengalami penurunan nyeri diatas 30% - Injeksi 3 : 1 pasien yang mengalami penurunan rasa nyeri diatas 30% - Efek samping yang dirasakan yaitu pusing 9 pasien, kelelahan 6 pasien, mual dan muntah 3 pasien, sakit kepala 6 pasien, dan gatal-gatal 2 pasien.
8.	Prusik et al	2016	Use of Low Dose Ziconotide as	<ul style="list-style-type: none"> - Waktu : 4 minggu 	<ul style="list-style-type: none"> - 8 pasien mengalami penurunan rasa sakit hingga lebih dari 30%, skala 8,4

No	Penulis	Tahun	Judul	Desain Penelitian	Hasil
6	Prusik et al	2016	Use of Low Dose Ziconotide as First-Line <i>Intrathecal</i> Monotherapy	<ul style="list-style-type: none"> - Waktu : 4 minggu - Metode : RCT - Sediaan : <i>Intrathecal</i> - Jumlah Objek : 15 pasien (6 pasien mengidap Failed Back Surgery Syndrome, 3 pasien mengidap Complex regional Pain Syndrome, dan 6 pasien mengidap nyeri neuropatik) - Pemerian dosis awal 1,2 mcg/hari secara berkala - Peningkatan dosis dilakukan mulai dari 1,4 mcg/hari, 2,1 mcg/ hari, dan dosis akhir yaitu 2,8 mcg/hari 	<ul style="list-style-type: none"> - 8 pasien mengalami penurunan rasa sakit hingga lebih dari 30%, skala 8,4 menjadi 2,4 dalam skala NRS (<i>Numeric Rating Scale</i>) - 7 pasien mengalami penurunan nyeri dari skala 7,9 menjadi 7,3 pada skala NRS. - Efek samping yang dirasakan yaitu pusing dan susah buang air besar akan tetapi efek samping tersebut dapat diatasi dengan melakukan pengurangan dosis.
7	Deer et al	2018	Effectiveness and Safety of <i>Intrathecal</i> Ziconotide: Interim Analysis of the Patient Registry of <i>Intrathecal</i> Ziconotide Management (PRIZM)	<ul style="list-style-type: none"> - Waktu : 12 bulan - Metode : RCT - Sediaan : <i>Intrathecal</i> - Jumlah objek : 93 pasien (51 pasien menerima <i>First in pump</i> Ziconotide(FIP +), dan 42 pasien menerima <i>First in pump not</i> Ziconotide(FIP-)) - Dosis awal : FIP (+) 1,6 mcg/hari dan dilakukan peningkatan hingga mencapai maksimal sebesar 3,2 mcg/ hari, FIP (-) 1,7 mcg/hari dan dilakukan peningkatan hingga mencapai maksimal 3,1 mcg/hari 	<ul style="list-style-type: none"> - FIP (+) mengalami penurunan pada bulan ke 3 (16%), bulan ke 6 (29,4), bulan ke 9 (22,3%), bulan ke 12 (34,4%) - FIP (-) mengalami penurunan pada bulan ke 3 (2,8%), pada bulan ke 6 kembali meningkat (+6,4%), bulan ke-9 Kembali turun (6,9%), bulan ke 12 (3,4%) - Efek samping dirasakan oleh 66 pasien (mual 14%, dizziness 10,3%, confusional state 10,3%, ballance dissorder 5,4%, amnesia 8,6%.
5	Emanuel et al	2015	Ziconotide Trialing by <i>Intrathecal</i> Bolus Injections: An Open-Label Non-Randomized	<ul style="list-style-type: none"> - Waktu : 4 minggu - Sediaan : <i>Intrathecal</i> Bolus <i>Injection</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Injeksi 1 : 6 dari 23 pasien yang mengalami penurunan nyeri diatas 30%.

No	Penulis	Tahun	Judul	Desain Penelitian	Hasil
8	Staub <i>et al</i>	2019	Near-resolution of persistent idiopathic facial pain with low-dose lumbar <i>Intrathecal Ziconotide: a case report</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Waktu : 22 bulan - Metode : Case Report - Sediaan : <i>Intrathecal</i> - Jumlah objek : 1 pasien wanita, berusia 37 th. <i>Persisten Idiopathic Facial Pain</i> - Dosis awal : 2,5 mcg/hari (pada hari pertama) - Dosis 10 bulan pertama : 1 mcg/hari - Dosis setelah 10 bulan : 1,5 mcg/hari selama 8 bulan - Dosis 4 bulan terakhir : 2 mcg/hari 	<ul style="list-style-type: none"> - Setelah 2 jam pemerian, nyeri mengalami penurunan dari skala 7 menjadi (pada hari pertama) - Setelah 6 jam berikutnya nyeri hilang, tetapi keesokan harinya nyeri kembali dirasakan - Selama 10 bulan awal pasien tidak merasakan nyeri - 8 bulan berikutnya nyeri kembali datang dan hanya berada diskala 1 - 4 bulan terakhir pasien sudah tidak merasakan nyeri - Efek samping yang dirasakan yaitu sakit kepala (dapat sembuh tanpa harus mendapatkan penanganan yang khusus)
9	McDowell <i>et al</i>	2020	Effectiveness and Safety of <i>Intrathecal Ziconotide: Final Results of the Patient Registry of Intrathecal Ziconotide Management (PRIZM)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Waktu : 18 bulan - Metode : RCT - Sediaaan : <i>Intrathecal</i> - Jumlah objek : 93 pasien (89 pasien nyeri nonmalignan, 4 pasien nyeri malignan) - Dosis awal sebesar 1,63 mcg/ hari - Peningkatan dosis rata-rata 3,24 mcg pada hari ke 8 - Peningkatan dosis rata-rata mencapai angka 3,03 mcg/ hari pada akhir bulan ke-18 	<ul style="list-style-type: none"> - Dari seluruh pasien penurunan rasa nyeri yang dirasakan sebesar 24,4% - 54,3%. Dimana 9 - 23 pasien diantaranya mengalami penurunan rasa nyeri lebih dari 50%. - Sebanyak 89 pasien mengalami efek samping yaitu berupa mual, muntah, pusing, linglung. - Sebanyak 2 dari 93 pasien mengalami kematian, dimana yang pertama disebabkan oleh kardiopulmonari arrest, dan yang kedua meninggal dikarenakan hipertensi serta atherosclerotic cardiovascular diseases
5	Emanuel <i>et al</i>	2015	Potensi Conotoxin dari <i>Conus Spesies</i> Sebagai Analgesik (Ramadhani, et al) - <i>Ziconotide Trialng by</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Waktu : 4 minggu 	<ul style="list-style-type: none"> - Injeksi 1 : 6 dari 23 pasien yang

No	Penulis	Tahun	Judul	Desain Penelitian	Hasil
10	Lindley	2021	Short-Term Outcomes of a High-Volume, Low-Concentration Starting Dose Technique With Ziconotide: a Case Series	<ul style="list-style-type: none"> - Waktu : 19 minggu - Metode : Case series - Sediaaan : Bolus Injection (HVLC-B) - Jumlah objek : 17 pasien (7 laki-laki, 10 perempuan), H-10 pasien dianjurkan untuk berhenti menggunakan terapi opioid - Dosis awal : 0,024 mcg/hari - Lama pemakaian : rata-rata 19 minggu - Banyak pemerian : rata-rata 0,19 mcg/ hari 	<ul style="list-style-type: none"> - Sebanyak 16 orang mengalami penurunan nyeri dengan persentase rata-rata yaitu 71% (dengan nilai terendah 30% dan skala tertinggi yaitu 100%) - 1 orang berhenti karena eso yang dirasakan yaitu lebam - Eso yang dirasakan yaitu lebam sebanyak 1 orang, dan sakit kepala 1 orang.
9	McDowell <i>et al</i>	2020	Effectiveness and Safety of Intrathecal Ziconotide: Final Results of the Patient Registry of Intrathecal Ziconotide Management (PRIZM)	<ul style="list-style-type: none"> - Waktu : 18 bulan - Metode : RCT - Sediaaan : <i>Intrathecal</i> - Jumlah objek : 93 pasien (89 pasien nyeri nonmalignan, 4 pasien nyeri malignan) - Dosis awal sebesar 1,63 mcg/ hari - Peningkatan dosis rata-rata 3,24 mcg pada hari ke 8 - Peningkatan dosis rata-rata mencapai angka 3,03 mcg/ hari pada akhir bulan ke-18 	<ul style="list-style-type: none"> - Dari seluruh pasien penurunan rasa nyeri yang dirasakan sebesar 24,4% - 54,3%. Dimana 9 - 23 pasien diantaranya mengalami penurunan rasa nyeri lebih dari 50%. - Sebanyak 89 pasien mengalami efek samping yaitu berupa mual, muntah, pusing, linglung. - Sebanyak 2 dari 93 pasien mengalami kematian, dimana yang pertama disebabkan oleh kardiopulmonari arrest, dan yang kedua

PEMBAHASAN

Rafaelli bersama rekan-rekannya melakukan penelitian ditahun 2011, terkait pemberian Intrathecal Ziconotide yang diberikan pada pasien kanker dan non kanker. ditemukan bahwa sediaan tersebut dapat menurunkan nyeri sebesar 30 % -50% dalam skala VAS. Skala awal pada nyeri kanker sebesar 8,9 turun menjadi 4,45 - 6,23, sedangkan skala awal pasien non kanker sebesar 8,41 turun menjadi menjadi 4,21 - 5,89. Selain itu juga dilaporkan terdapat 24 pasien kanker dan 32 pasien non kanker yang mengalami penurunan nyeri hingga lebih dari 50% atau dibawah skala 4,55 untuk pasien kanker dan dibawah skala 4,21 untuk pasien non kanker. Dapat dilihat pada penelitian yang dilakukan oleh rafaelli et al (2011), efektivitas penggunaan Ziconotide sebagai long term Intrathecal treatment dirasa cukup tinggi. Hal ini dapat dilihat dari jumlah pasien yang mengalami penurunan nyeri setidaknya sebanyak 30% yaitu sekitar 70% (72/104) dari jumlah keseluruhan pasien baik penderita kanker maupun non kanker. Selain melaporkan mengenai efektivitas, Rafaelli et al (2011) juga melaporkan efek samping yang dialami oleh pasien yaitu gangguan psikomotor 34%, kelelahan 22%, gangguan keseimbangan 15%, mual 10%, Halusinasi 8%, dan disuria 4% dari total objek penelitian. Terjadinya efek samping ini menurut Chalil (2021) karena sistem saraf pada tubuh memiliki kalsium channels mediating agent seperti gabapentine dan pregabalin, jika kalsium channel mediating bereaksi dengan Ziconotide maka akan menimbulkan efek samping.

Hasil penelitian Dupoiron et al pada tahun 2012 diperoleh bahwa pasien mengalami penurunan rasa nyeri rata-rata 48%, yang mana skala awal 8/10 menjadi skala 4/10. Dupoiron juga melaporkan bahwa 44 dari 77 pasien mengalami efek samping akibat terapi yang diberikan yaitu berupa mual 30%, memory alteration 26%, perubahan suasana hati 24%, sulit buang air besar 17% dan linglung 16%. Dapat dibandingkan dari kedua penelitian diatas, bahwa efektivitas dari penelitian milik Dupoiron et al (2012) lebih besar dibandingkan dengan penelitian milik Rafaelli et al (2011), hal ini dapat terjadi kerena pemberian terapi pada penelitian Dupoiron et al (2012) lebih lama yaitu 21 bulan, sedangkan milik Rafaelli et al (2011) hanya berlangsung selama 12 bulan. Begitu juga efek samping yang muncul, jauh lebih ringan dibandingin milik Rafaelli et al (2011) Hal ini dikarenakan

pemberian dosis milik Dupoiron et al (2012) lebih kecil yaitu 4,2 mcg/ hari, sedangkan Rafaelli et al (2011) sebesar 5,54 mcg/ hari untuk pasien kanker, 4,59 mcg/ hari untuk pasien non kanker.

Penelitian berikutnya dilakukan oleh Mohammed et al (2012), dimana penelitian ini dilakukan selama 4 minggu dan didapatkan hasil yaitu dari keseluruhan pasien mengalami penurunan nyeri dengan persentase rata-rata 25% yang mana pada pasien neuropatik mengalami penurunan nyeri sebesar 43% dan pada pasien non neuropatik hanya mengalami penurunan sebesar 4%. Adapun efek samping yang dilaporkan yaitu pusing, depresi, mual, penglihatan terganggu, dan linglung.

Alicino bersama rekan-rekannya pada tahun 2012 juga melakukan penelitian yang mana didapatkan hasil bahwa terapi yang diberikan menunjukkan efektivitas yang cukup baik sejak pemberian pada hari ke-2 terjadi perunungan terhadap persentase nyeri hingga 39%. Pada hari terakhir pemberian dilaporkan nyeri turun hingga 62%, hal ini dikarenakan adanya kombinasi terapi yang digunakan yaitu antara Ziconotide dan Morphine. Kombinasi terkait penggunaan Ziconotide dan morphine dapat dilakukan karena memiliki target yang sama yaitu menghambat kalsium channel tipe-N. Selain melaporkan efektivitas, Alicino et al (2012) juga melaporkan efek samping yang muncul dan dirasakan hanya pada 4 pasien yaitu pusing, kelelahan, linglung, dan gangguan keseimbangan.

Tiga tahun setelah penelitian milik Alicino et al (2012), Emanuel et al (2015) juga melakukan penelitian terkait penggunaan Ziconotide, yang mana didapatkan hasil paling tidak sebanyak 10 orang pernah mengalami penurunan nyeri hingga diatas 30%, selain itu dilaporkan juga terkait efek samping yang terjadi, yaitu sebanyak pusing sebanyak 9 pasien, kelelahan 6 pasien, sakit kepala 6 pasien, mual dan muntah 3 pasien, dan gatal-gatal 2 pasien.

Ditahun berikutnya Prusik et al (2016) melakukan penelitian mengenai dosis rendah sebagai plihan pertama monoterapi Intrathecal. Dari hasil penelitian tersebut didapatkan hasil sebanyak 8 pasien mengalami penurunan nyeri lebih dari 30% dari skala 8,4 menjadi 2,4 dalam NRS, dan 7 pasien hanya mengalami penurunan nyeri 7% dari skala 7,9 menjadi 7,3. Selain itu efek samping juga dilaporkan pada penelitian milik Prusik et al (2016) yaitu pusing dan susah buang air besar.

Dapat dilihat dari penelitian milik Prusik et al (2016), walaupun efektivitas Ziconotide hanya dirasakan oleh 53% pasien, keamanan dari metode yang dilakukan Prusik et al (2016) terbilang lebih bagus karena efek samping yang muncul lebih ringan dibandingkan dengan penelitian milik Emanuel et al (2015). Hal ini dapat terjad karena pemberian dosis lebih besar milik Emmanuel et al (2015) lebih besar yaitu maksimal peningkatan 3,5 mcg/hari sedangkan Prusik et al (2016) hanya 2,8 mcg/hari. Selain itu efek samping yang muncul pada penelitian milik Prusik et al (2016) dapat diatasi hanya dengan melakukan penurunan dosis.

Penelitian lain terkait efektivitas dan keamanan dari penggunaan Ziconotide yang dilakukan oleh Deer et al (2018). Penelitian tersebut mendapatkan hasil yaitu pada pasien yang diberikan First In Pump Ziconotide (+) penurunan rasa nyeri lebih dari 30% dicapai ketika akhir periode treatment. Sedangkan pada pasien First In Pum non Ziconotide (-) penurunan rasa nyeri hanya berkisar 2,8-6,9% selama masa treatment. Selain itu juga dilaporkan sebanyak 66 pasien mengalami efek samping diantaranya yaitu mual, pusing, kebingungan, gangguan keseimbangan dan amnesia. Dapat dilihat dari pasien yang menerima FIP Ziconotide (+), persentase penurunan nyeri lebih besar dibandingkan dengan FIP non Ziconotide (-).

Mc Dowell et al (2020) juga melakukan penelitian terkait efektivitas dan kemanan penggunaan Ziconotide. Hasil yang didapat yaitu dari 93 pasien rata-rata mengalami penurunan nyeri sebesar 24% - 54%, laporan terkait efek samping juga disampaikan yaitu sebanyak 89 pasien mengalami efek samping seperti mual, muntah, pusing dan linglung. Pada penelitian ini juga disebutkan bahwa terdapat 2 orang meninggal dunia, hal ini dikarenakan penyakit bawaan yang diderita oleh pasien.

Apabila ditinjau lebih lanjut efektivitas penggunaan Ziconotide pada penelitian milik Mc Dowell et al (2020) lebih baik jika dibandingkan dengan penelitian milik Deer et al (2018), hal ini dikarenakan waktu terapi yang diberikan lebih lama milik Mc Dowell et al (2020) daripada Deer et al (2018). Akan tetapi efek samping yang timbul pada penelitian Mc Dowell et al (2020) perlu diperhatikan lagi terkait pemberian dosis pada pasien yang memiliki penyakit penyerta, karena terdapat 2 pasien yang meninggal dunia.

Pada tahun 2019 Staub et al melaporkan sebuah kasus pada pasien penderita Persisten Idiopathic Facial Pain. Persisten Idiopathic Facial Pain merupakan suatu nyeri wajah idiopatik yang persisten dan umumnya sering terjadi pada wanita daripada laki-laki. Nyeri ini tidak mengikuti distribusi saraf kranial, tetapi menyebar pada maksila, mandibula, daerah leher ataupun wajah. Pada case report tersebut dilaporkan bahwa rasa nyeri yang dialami oleh pasien dapat berkurang bahkan hilang pada treatment Low Dose Lumbar Intrathecal. Selain itu juga dilaporkan bahwa setelah dilakukan treatment selama 22 bulan efek samping yang timbul hanya sakit kepala, yang mana efek samping ini dapat hilang tanpa perlu penanganan khusus. Dari penelitian milik Staub et al (2019) dapat dilihat bahwa terapi Ziconotide tidak hanya digunakan sebagai terapi nyeri karena kanker dan nyeri neuropatik saja, tetapi juga memiliki potensi sebagai terapi pada nyeri Persisten Idiopathic Facial Pain.

Penelitian terbaru sebuah case series yang dilaporkan oleh Lindley (2021) tentang hasil penggunaan Ziconotide jangka pendek menggunakan teknik High Volume Low Concentration - Bolus (HVLC-B). Hasil yang didapat yaitu sebanyak 94% pasien rata-rata mengalami penurunan nyeri hingga 71%, dimana hanya 1 orang yang berhenti terapi karena efek samping yang dialami yaitu lebam-lebam. Dari case series yang dilaporkan Lindley (2021) dapat ditinjau bahwa metode yang digunakan mengasilkan efektivitas yang cukup tinggi dan efek samping yang sangat ringan jika dibandingkan dengan penelitian-penelitian sebelumnya.

Dapat kita lihat dari 10 artikel yang sudah review pada tabel 5.1 bahwa Ziconotide merupakan salah satu terapi analgesik tipe non opioid yang memiliki efektivitas baik. Sebuah terapi dapat dikatakan efektif apabila persentase penurunan nyeri lebih dari 30% jika dibandingkan dengan rasa nyeri sebelum diberikan terapi (Mc Dowell, 2020). Hal ini dapat dilihat dari tabel 5.1, membuktikan setidaknya 40% pasien mengalami penurunan rasa nyeri lebih dari 30%. Pada sisi lain efek samping dari terapi Ziconotide sebagai analgesik dapat dikatakan cukup ringan, beberapa efek samping yang kerap terjadi yaitu seperti pusing, mual, muntah, serta perubahan suasana hati. Menurut Chalil (2021) hal ini dapat disebabkan karena sistem saraf pada tubuh memiliki kalsium channels mediating agent seperti gabapentine dan pregabalin, jika kalsium channel mediating bereaksi dengan

Ziconotide maka akan menimbulkan efek samping.

Pada penelitian milik Prusik et al (2016) dan Staub et al (2019) mengatakan, bahwa efek samping dari pemberian terapi Ziconotide dapat diminimalisir dengan cara mengurangi pemberian dosis pemakaian atau bahkan melakukan pemberhentian terapi. Hal ini selaras dengan jurnal milik Chalil et al (2021), bahwa efek samping dari Ziconotide bergantung pada jumlah dosis yang diberikan, oleh karena itu pengurangan dosis atau pemberhentian terapi perlu dilakukan saat efek samping yang muncul semakin meningkat. Terlebih lagi Ziconotide bukan termasuk analgesik jenis Opioid, sehingga pengurangan dosis atau pemberhentian terapi masih aman untuk dilakukan.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dari penelusuran review artikel yang telah dilakukan maka disimpulkan bahwa venom *Conotoxin* yang terkandung didalam *Conus* Spesies memiliki potensi sebagai analgesik, hal ini dapat dilihat dari tabel 5.1 yaitu setidaknya sebanyak 40% pasien dari total keseluruhan mengalami penurunan rasa nyeri hingga lebih dari 30%. *Ziconotide* bekerja dengan cara mengaktifasi reseptor- μ dan menghambat kalsium channel tipe -N melalui mekanisme G protein maka dengan demikian penyaluran sinyal rasa sakit pada sel saraf dapat terhambat pada level spinal cord. Selain itu *Ziconotide* juga memiliki efek samping yang kerap muncul dan dirasa cukup ringan seperti Pusing, mual, muntah, perubahan suasana hati, dan kelelahan.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Anggraika P, Apriani A, Pujianan D. (2019). Hubungan Posisi Duduk Dengan Kejadian Low Back Pain Pada Pegawai Stikes. Jurnal'Aisyiyah Medika. Vol. 4(1).
- [2] Alicino, I., Giglio, M., Manca, F., Bruno, F., & Puntillo, F. (2012). *Intrathecal* combination of ziconotide and morphine for refractory cancer pain: a rapidly acting and effective choice. *Pain*, 153(1), 245-249.
- [3] Bäckryd, E., Sörensen, J., & Gerdle, B. (2015). Ziconotide trialing by intrathecal bolus injections: an open-label non-randomized clinical trial in postoperative/posttraumatic neuropathic pain patients refractory to conventional treatment. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 18(5), 404-413.
- [4] Cappello, Emiliano & Nieri, Paola. (2021). From Life in the Sea to the Clinic: The Marine Drugs Approved and under Clinical Trial. *Life*. 11. 1390.
- [5] Chalil, A., Staudt, M. D., Harland, T. A., Leimer, E. M., Bhullar, R., & Argoff, C. E. (2021). A safety review of approved *Intrathecal* analgesics for chronic pain management. *Expert opinion on drug safety*, 20(4), 439-451.
- [6] Chandra, C., Tjitrosantoso, H., dan Lolo, W. A. (2016). Studi Penggunaan Obat Analgesik pada Pasien Cedera Kepala (Concussion) di RSUP Prof. Dr. RD Kandou Manado Periode Januari-Desember 2014. *PHARMACON*, 5(2).
- [7] Deer, T., Rauck, R. L., Kim, P., Saulino, M. F., Wallace, M., Grigsby, E. J., & McDowell, G. C. (2018). Effectiveness and safety of *Intrathecal* ziconotide: Interim analysis of the Patient Registry of *Intrathecal* Ziconotide Management (PRIZM). *Pain Practice*, 18(2), 230-238.
- [8] Dupoiron, D., Bore, F., Lefebvre-Kuntz, D., Brenet, O., de Bourmont, S., Dixmerias, F., & Monnin, D. (2012). Ziconotide adverse events in patients with cancer pain: a multicenter observational study of a slow titration, multidrug protocol. *Pain physician*, 15(5), 395.
- [9] Gregory, A. T., & Denniss, A. R. (2018). An introduction to writing narrative and systematic reviews—Tasks, tips and traps for aspiring authors. *Heart, Lung and Circulation*, 27(7), 893-898.
- [10] Gunawan, Y. (2010). Perbandingan efek anal genetika kombinasi blok paraservikal dan asam mefenamat dengan kombinasi blok paraservikal pada tindakan kuretase (Doctoral dissertation, Universitas Gadjah Mada).
- [11] Kumbea, N. P., Sumampouw, O. J., & Asrifuddin, A. (2021). Keluhan Nyeri Punggung Bawah Pada Nelayan. *Indonesian Journal of Public Health and Community Medicine*, 2(1), 021-026.
- [12] Kumari, A., Ameri, S., Marraiki, N., Elgorban, A. M., Aroulmoji, V., Ponnuchamy, K., ... Selvankumar, T. (2020). *Isolation, Characterization and In-Silico Study of Conotoxin Protein from Conus Iloroisi and Its Anti-cancer Activity*. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*.
- [13] Lindley, D. (2021). Short-Term Outcomes of a High-Volume, Low-Concentration Bolus Starting Dose Technique With Ziconotide: A Case Series. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 24(7), 1209-1214.

- [14] McDowell II, G. C., & Pope, J. E. (2016). *Intrathecal Ziconotide*: dosing and administration strategies in patients with refractory chronic pain. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 19(5), 522-532.
- [15] Mohammed, S. I., Eldabe, S., Simpson, K. H., Brookes, M., Madzinga, G., Gulve, A., ... & Batterham, A. M. (2013). Bolus *Intrathecal* injection of ziconotide (Prialt®) to evaluate the option of continuous administration via an implanted *Intrathecal* drug delivery (ITDD) system: a pilot study. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 16(6), 576-582.
- [16] Prusik, J., Argoff, C., Peng, S., & Pilitsis, J. G. (2017). Use of low dose ziconotide as first-line *Intrathecal* monotherapy. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 20(4), 386-391.
- [17] Raffaeli, W., Sarti, D., Demartini, L., Sotgiu, A., & Bonezzi, C. (2011). Italian registry on long-term *Intrathecal* ziconotide treatment. *Pain Physician*, 14(1), 15.
- [18] Rauck, R. L., Wallace, M. S., Leong, M. S., Minehart, M., Webster, L. R., Charapata, S. G., ... & Ziconotide 301 Study Group. (2006). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of *Intrathecal Ziconotide* in adults with severe chronic pain. *Journal of pain and symptom management*, 31(5), 393-406.
- [19] Schug, S. A., Palmer, G. M., Scott, D. A., Alcock, M., Halliwell, R., & Mott, J. (Eds.). (2020). *Acute pain management: scientific evidence*. Australian and New Zealand College of Anaesthetists.
- [20] Safavi-Hemami, H., Brogan, S. E., & Olivera, B. M. (2019). Pain therapeutics from cone snail venoms: From Ziconotide to novel non-opioid pathways. *Journal of proteomics*, 190, 12-20.
- [21] Sinol, H. A., Parekh, A. N., Gohil, J. R., & Gosai, M. (2020). Paracetamol vs ibuprofen in hemodynamically significant patent ductus arteriosus (HsPDA) in preterms: a randomized controlled trial. *Asian J Pediatr Res*, 3(1), 6-13.
- [22] Sipahutar, L. R. B., Ompusunggu, H. E. S., & Napitupulu, R. R. J. (2021). Gambaran Penggunaan Obat Analgetik secara Rasional dalam Swamedikasi pada Masyarakat PKS Balam, Desa Balai Jaya Km. 31 Kecamatan Balam Sempurna, Kabupaten Rokan Hilir, Riau. *Nommensen Journal of Medicine*, 6(2), 53-57
- [23] Staub, B. P., Casini, G. P., Monaco III, E. A., Sekula Jr, R. F., & Emerick, T. D. (2019). Near-resolution of persistent idiopathic facial pain with low-dose lumbar *Intrathecal* ziconotide: a case report. *Journal of Pain Research*, 12, 94
- [24] Tucker, J. K., & Tenorio, M. J. (2013). Illustrated catalog of living cone shell

