

# **BUKU AJAR**

## **MANAJEMEN NYERI**



dr. Doso Sutiyono, Sp.An, MARS, KMN, KAR

dr. Mochamat, Msi.Med, Sp.An FIPM

**Bagian / KSM Anestesiologi dan Terapi Intensif**  
**Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi**

**SEMARANG**

**2021**

## **VISI DAN MISI PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF**

### **VISI**

Tahun 2024, Prodi Anestesiologi dan Terapi Intensif FK UNDIP menjadi Pusat Pendidikan Anestesi berbasis riset yang unggul di bidang Kardiovaskular.

### **MISI**

Dalam menunjang pencapaian misi FK Undip, Prodi Anestesiologi dan Terapi Intensif FK UNDIP sebagai pengelola pendidikan di bidang kedokteran dan kesehatan, menetapkan misi sebagai berikut:

1. Menyelenggarakan program pendidikan Anestesiologi dan Terapi Intensif yang bermutu dan unggul serta kompetitif di tingkat nasional dan atau internasional.
2. Menyelenggarakan penelitian yang menghasilkan publikasi, hak kekayaan intelektual, buku, kebijakan, dan teknologi kedokteran dan kesehatan yang berhasil guna dan berdaya guna dengan mengedepankan keunggulan spesifik di bidang Anestesi Kardiovaskular baik di tingkat nasional dan atau internasional.
3. Menyelenggarakan pengabdian kepada masyarakat yang dapat menghasilkan publikasi, hak kekayaan intelektual, buku, kebijakan, dan teknologi kedokteran dan kesehatan yang berhasil guna dan berdaya guna di bidang Kardiovaskular dalam rangka meningkatkan derajat kesehatan masyarakat dengan mengedepankan budaya dan sumber daya lokal.
4. Menyelenggarakan tata kelola pendidikan tinggi yang efisien, akuntabel, transparan, dan berkeadilan.



## KATA PENGANTAR

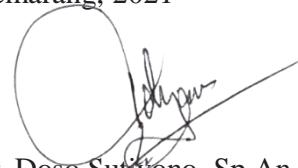
Puji syukur, saya ucapkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karuniaNya, yang telah dilimpahkan kepada keluarga kami dan atas perkenanNya saya dapat menyelesaikan penulisan buku ini.

Buku ini disusun sebagai dasar untuk mengajar kepada peserta PPDS1 program studi Anestesiologi FK Undip Semarang.

Saya menyadari masih banyak kekurangan dalam buku ini, untuk itu saya menerima segala saran yang membangun.

Sebagai akhir kata, semoga buku ini dapat bermanfaat bagi peserta PPDS1 program Anestesiologi FK Undip.

Semarang, 2021



dr. Doso Sutiyono, Sp.An., MARS., KAR., KMN

## LEMBAR PENGESAHAN

Ketua Program Studi  
Anestesiologi dan Terapi Intensif



dr. Taufik Eko Nugroho, Sp.An., M.Si.Med.  
NIP. 198306092010121008

Kepala Bagian  
Anestesiologi dan Terapi Intensif



dr. Satrio Adi Wicaksono, Sp.An.  
NIP. 197912282014041001

## **CURRICULUM VITAE**

Instansi : RS.Dr.Kariadi Semarang  
Nama Lengkap : Dr. Doso Sutiyono, SpAn, KAR, KMN, MARS.  
NIP : 1967082819960301001  
Pangkat / Golongan : Penata / IV-A  
Tempat / Tgl Lahir : Blora, 28 Agustus 1967  
Jenis Kelamin : Laki-laki  
A g a m a : Islam  
Jabatan : Home Staf SMF. Anestesi RS.Dr.Kariadi Semarang  
Pendidikan Terakhir : Magister Administrasi Rumah Sakit th. 2013

### Riwayat Pendidikan

No	Pendidikan	Tahun
1	SD Kedung Jenar 3 Blora	1979
2	SMP 1 Blora	1982
3	SMA 3 Semarang	1985
4	Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang	1991
5	PPDS 1 Anestesiologi UNDIP Semarang	2001
6	Fellow Regional Anestesi RSCM Jakarta	2010
7	S2 MARS FKM UI Jakarta	2013
8	Konsultan Regional Anestesi	2017

### Riwayat Pekerjaan

NO	JABATAN	TAHUN
1.	Ka. Puskesmas Turiscai Manufahi Tim Tim	Th. 1992 – 1995
2.	Residen Anestesi FK. UNDIP/RS.Dr.Kariadi Smg	Th. 1996 – 2002
3.	Ka. Inst. Anestesi RS. Tarakan Kaltim	Th 2003 – 2007
4.	Home Staf SMF. Anestesi RSDr.Kariadi Smg	Okt 2007 – Sekarang
5.	Ketua Tim Tarif RSUP. Dr. Kariadi Semarang	Th. 2007 – 2010
6.	Ka. Unit Pelayanan Pengadaan Barang dan Jasa.	Th. 2010 - 2013

Alamat Kantor : RS.Dr. Kariadi Jl. Dr. Soetomo 16 Semarang  
Telp./ Fax Kantor : 024 – 8444346 / 024 – 8444346  
Alamat Rumah : Jl. Bulustalan V/ 658 Semarang.  
Telp /Fax Rumah : 024 – 3561904 / 08882507511

## DAFTAR ISI

VISI DAN MISI .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iv
LEMBAR PENGESAHAN .....	v
CURRICULUM VITAE.....	vi
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL .....	xi
MANAJEMEN NYERI ESENSIAL .....	1
Pendahuluan .....	1
Klasifikasi Nyeri.....	1
Pendekatan RAT Untuk Manajemen Nyeri.....	3
<i>Recognize</i> ( Memastikan ).....	3
<i>Assess</i> (Menilai).....	3
<i>Treat</i> (Memberi Terapi).....	5
Ringkasan .....	7
DAFTAR PUSTAKA.....	8
ACUTE POSTOPERATIVE PAIN.....	9
PENDAHULUAN .....	9
DEFINISI DAN KLASIFIKASI.....	10
EFEK YANG MERUGIKAN NYERI PASCA BEDAH.....	10
MEKANISME NYERI AKUT PASCA BEDAH .....	11
MEDIATOR- MEDIATOR KIMIA PADA NOSISEPSI .....	12
NEUROTRANSMITTER NOSISEPSI .....	14
Neuropeptida.....	14
Takikinin.....	14
Substansi P.....	14
Peptida yang terkait-gen kalsitonin .....	14
Aspartat.....	14
Glutamat .....	14
Somatostatin .....	15
Neurotrofin .....	15
Nerve growth factor ( NGF).....	15

Brain-derived neurotropic factor ( BDNF).....	15
NEUROTRANSMITTER ANTI-NOSISEPTIF (INHIBITORIK) .....	16
Sistem opioid.....	16
RESEPTOR-RESEPTOR .....	16
Reseptor neurotrofin.....	16
Reseptor trkA.....	16
TRPV ( Transient Receptor Potential Vaniloid.Reseptor TRPV I.....	16
Reseptor TRPV3.....	17
Reseptor takikinin.....	17
Reseptor purinergik ( P1, P2).....	17
Reseptor adenosin trifosfat ( P2X dan P2X3) .....	17
Reseptor opioid (mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ), kappa ( $\kappa$ ). .....	18
RESEPTOR OPIOID PERIFER .....	18
Reseptor cannabinoid ( CB1 dan CB2).....	18
ION CHANNELS.....	19
Proton – sensitive channels – acid-sensing receptor ( ASICS).....	19
Sodium channel (TTX-S atau TTX-R atau SNP/PN3 , SNS/NaN, Na 1,9 dan Na1,8) .....	19
Calcium channel .....	19
PLASTISITAS SUSUNAN SARAF .....	19
SENSITISASI PERIFER .....	20
SENSITISASI SENTRAL .....	20
PENALAKSANAAN NYERI PASCABEDAH.....	21
INTERFENSI FARMAKOLOGIK / ANALGESIK .....	23
NON-OPIOID .....	23
OPIOID .....	26
SISTEMIK .....	26
BLOK SARAF. .....	31
KOMBINASI OPIOID / ANESTETIK LOKAL.....	35
SUPLEMEN ANALGESIA .....	35
KEPUSTAKAAN .....	37
Pengelolaan nyeri pada perawatan paliatif .....	39
Pendahuluan .....	39
Penilaian nyeri di perawatan paliatif .....	39

Strategi pengelolaan nyeri .....	41
Langkah pertama.....	42
Langkah kedua.....	42
Langkah ketiga.....	43
Toleransi dan ketergantungan opioid .....	45
Pengelolaan efek samping opioid .....	45
Terapi adjuvan .....	47
Nyeri neropatik .....	47
Kortikosteroid .....	47
Pengelolaan nyeri refraktor .....	48
Terapi non farmakologis.....	49

## **DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1. Klasifikasi nyeri berdasar mekanisme .....	2
Gambar 2. Tingkat keparahan nyeri.....	4
Gambar 3. Pengelolaan medikamentosa nyeri akut atau nyeri kanker .....	6
Gambar 4. Mekanisme nyeri.....	12
Gambar 5. Mediator kimia pada nosisepsi .....	13
Gambar 6. Sensitisasi perifer .....	20
Gambar 7. Sensitisasi sentral.....	21
Gambar 8. Tempat kerja dari obat analgetik .....	23
Gambar 9. Edmonton Symptom Assessment Scale.....	41
Gambar 10. Tangga Analgesik .....	42

## **DAFTAR TABEL**

Tabel 1. Efektifitas obat.....	7
Tabel 2. Obat Nonopiod .....	24
Tabel 3. Analgesik Non-Opioid pada Terapi Nyeri Akut .....	25
Tabel 4. Opioid Sistemik pada Terapi Nyeri Akut.....	27
Tabel 6. Pedoman Pemberian Opioid PCA IV.....	29
Tabel 7. PCA untuk Rata-rata Dewasa.....	29
Tabel 8. Opioid Oral.....	30
Tabel 9. Opioid Epidural .....	32
Tabel 10. Pedoman Pemberian Opioid Intraspinal pada Nyeri Akut .....	34
Tabel 11. Pertanyaan yang Berguna saat Melakukan Penilaian .....	40
Tabel 12. Ekuivalensi Dosis Opioid .....	44
Tabel 13. Ekuivalensi Opioid Dengan Fentanyl Patch .....	44
Tabel 14. Terapi Adjuvan .....	47
Tabel 15. Indikasi Penggunaan Kortikosteroid sebagai Terapi Adjuvan .....	48
Tabel 16. Terapi Nyeri Non Farmakologis .....	49

# MANAJEMEN NYERI ESENSIAL

Doso Sutiyono

Bagian Anestesi dan Terapi Intensif FK UNDIP/RS Dr.Kariadi Semarang

## Pendahuluan

Nyeri adalah suatu pengalaman sensoris dan emosional. Sistem nyeri memberikan informasi terhadap rangsang noksious yang memungkinkan tubuh untuk merespon cidera. (misalkan menghindar dari sumber noksious atau melindungi bagian yang cidera).

Nyeri adalah suatu hal yang kompleks sekali, dan karenanya mempunyai banyak definisi. International Association for the Study of Pain (IASP) mendefinisikan nyeri sebagai sensasi yang tidak menyenangkan dan mengganggu dan pengalaman emosional akibat adanya kerusakan jaringan atau yang berpotensi terjadinya kerusakan jaringan atau sesuatu yang berarti kerusakan (Bonica JJ.,1990).

Mengapa nyeri harus dikelola dengan baik ? Untuk pasien , nyeri dapat mengganggu fungsi fisiologis dan psikologis. Pada keluarga , pasien nyeri bisa berdampak hilangnya fungsi salah satu anggota keluarga dan turunnya pendapatan. Bagi masyarakat , nyeri dapat menyebabkan meningkatnya biaya untuk kesehatan.

## Klasifikasi Nyeri

Tidak semua nyeri menunjukkan kondisi yang sama. Ada 3 pertanyaan utama yang harus dijawab. Berapa lama pasien menderita nyeri , apa penyebabnya , dan bagaimana mekanisme terjadinya nyeri tersebut.

Bila dinilai dari durasi nyeri maka dibedakan menjadi nyeri akut dan nyeri kronis.  
Nyeri akut bila nyeri tidak melebihi 3 bulan

Penyebab nyeri dikelompokkan karena cancer atau non cancer. Nyeri cancer biasanya bersifat progresif dan mungkin campuran kronik dan akut. Nyeri non cancer dapat disebabkan banyak hal , dan berupa nyeri akut atau nyeri kronik.

Nyeri berdasar mekanismenya dibedakan menjadi nyeri nosiseptif , nyeri neuropatik , dan nyeri campuran. Nyeri nosiseptif terjadi karena kerusakan jaringan tubuh ( kulit , muskuloskeletal , visceral ). Diskripsi nyeri nosiseptif berupa nyeri tajam kadang berdenyut. Nyeri neuropatik diinisiasi atau disebabkan oleh lesi primer atau disfungsi dari sistem syaraf .

Diskripsi nyeri neuropatik dapat berupa rasa terbakar , kesemutan , hipersensitif terhadap suhu atau sentuhan.



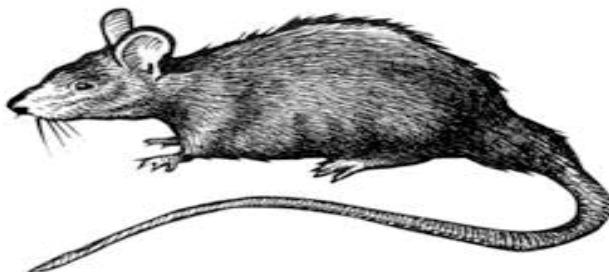
Gambar 1. Klasifikasi nyeri berdasar mekanisme

Nyeri nosiseptif dapat dibedakan menjadi nyeri somatik atau nyeri visceral. Nyeri somatik muncul dari struktur somatik dapat berupa nyeri somatik superfisial atau nyeri somatik dalam. Nyeri somatik biasanya penyebabnya jelas , nyeri tajam dan terlokalisir.

Nyeri visceral berasal dari organ visceral yang mengalami peradangan , spasme atau regangan. Nyeri kurang terlokalisir ( difus ). Nyeri visceral sering melibatkan fungsi otonom berefek seperti rasa lemas , takikardi , berkeringat dan mual muntah. Kadang timbul nyeri alih yaitu menggambarkan fenomena nyeri yang dirasakan pada lokasi yang berdekatan atau jauh dari sumber nyeri.

Nosiseptif taidak sama dengan nyeri. Nosiseptif adalah signal yang berasal dari tempat kerusakan jaringan dikirim ke otak. Nyeri adalah persepsi bagaimana kita rasakan nyeri. Banyak hal yang mempengaruhi rangsang nosiseptif menjadi nyeri , seperti pengalaman masa lalu , faktor psikologis , faktor kultural , faktor sosial , dan penyakit lain yang menyertai.

## Pendekatan RAT Untuk Manajemen Nyeri



***Recognize***

***Assess***

***Treat***

### ***Recognize ( Memastikan )***

Apakah pasien benar benar nyeri ? Hal tersebut harus kita pastikan. Informasi itu bisa kita lakukan dengan bertanya , melihat ( mengkerutkan kening , menyeringai , berkeringat , gangguan gerak ) , dan apakah orang lain tahu kalau pasien nyeri. Kita harus yakin pasien benar benar nyeri baru melangkah ke tahap berikutnya.

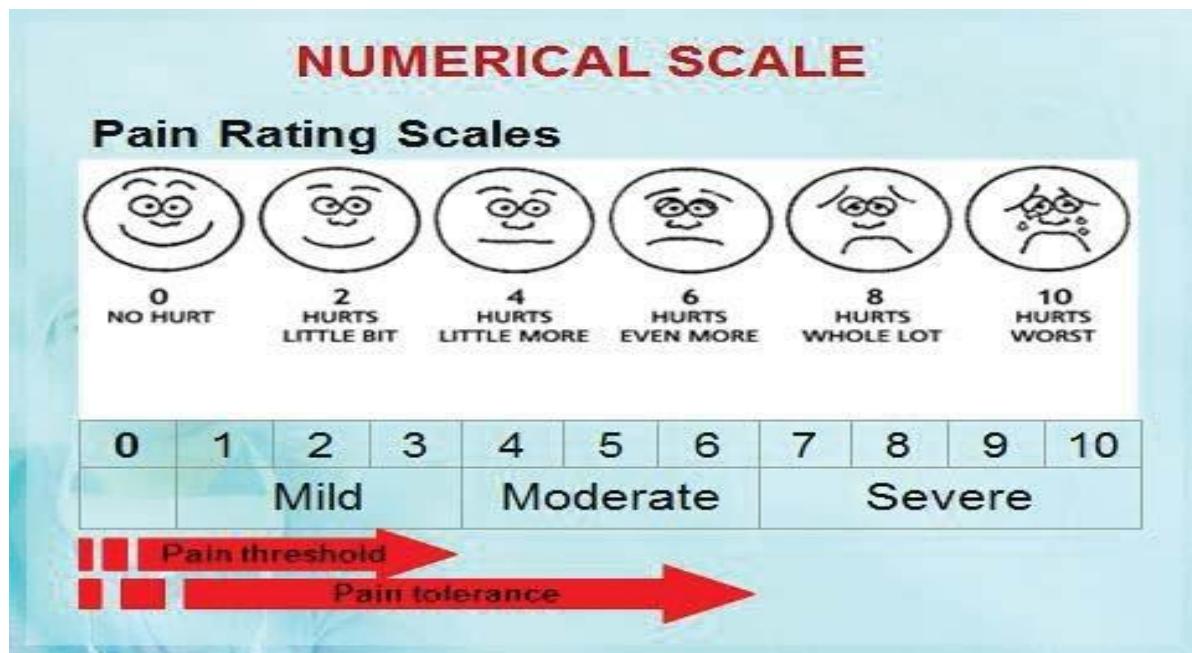
### ***Assess (Menilai)***

1. *What is the severity* ( tingkat keparahan nyeri ) ?
2. *What is the pain type* ( tipe nyeri ) ?
3. *Are there other factors* ( faktor faktor lain yang berpengaruh ) ?

*Assess 1 : what is the severity.*

Pasien yang nyeri harus kita nilai tingkat keparahannya. Hal ini akan membantu kita dalam mengelolanya. Kita nilai tingkat nyeri saat istirahat dan saat bergerak. Bagaimana rasa sakit yang mempengaruhi pasien ? Apakah pasien dapat batuk , bergerak ? Apakah pasien masih dapat bekerja ?

Metode untuk menilai tingkat keparahan nyeri bisa dengan berbagai cara. Dengan cara verbal , kita tanyakan apakah nyeri ringan , sedang , atau berat. Secara numerical kita tanya kan ke pasien bila tidak sakit dan 10 sakit sekali nilai nyeri pasien diangka berapa . Bisa juga kita nilai dengan *visual analogue score* ( VAS ) untuk yang bisa berkomunikasi dan *faces pain scale* Wong Baker untuk yang tak bisa berkomunikasi. Kita harus bisa menilai tingkat nyeri pasien , termasuk nyeri ringan , nyeri sedang atau nyeri berat.



Gambar 2. Tingkat keparahan nyeri

*Assess 2 : what is the pain type*

Dalam tahap ini kita harus bisa menilai termasuk dalam klasifikasi apa nyeri pasien kita. Klasifikasi tersebut berdasar durasi , penyebab , dan mekanisme terjadinya nyeri.

Nyeri berdasar durasi dibedakan menjadi nyeri akut dan nyeri kronis. Nyeri akut bila nyeri dirasakan pasien kurang dari 3 bulan . Bila nyeri sudah lebih dari 3 bulan maka termasuk nyeri kronik.

Penyebab nyeri dibedakan sebagai nyeri kanker dan non kanker. Nyeri kanker adalah nyeri disebabkan karena proses keganasan. Nyeri kanker bersifat progresif dapat berupa campuran nyeri akut dan nyeri kronik. Nyeri non kanker dapat disebabkan bermacam penyebab dan bermacam manifestasi nyeri.

Berdasar mekanismenya , nyeri dibedakan sebagai nyeri nosiseptif ( inflamatoris ) dan nyeri neuropatik. Nyeri nosiseptif disebabkan karena kerusakan jaringan , baik kutaneus , muskuloskeletal , atau visceral. Nyeri neuropatik diinisiasi atau disebabkan oleh lesi primer atau disfungsi dalam sistem saraf , baik sistem saraf perifer atau sistem saraf sentral.

*Assess 3 : Are there other factors ?*

Pasien juga harus dinilai faktor faktor lain yang memperberat atau memperingan

nyeri yang dideritanya. Faktor itu dapat berupa faktor fisik atau faktor psikologis dan sosial.

Faktor fisik harus diperhatikan adakah penyakit penyakit lain yang mempengaruhi nyeri pasien. Nyeri bisa disebabkan karena kelainan tunggal , atau kombinasi dari berbagai penyakit.

Faktor psikologis dan sosial sangat berpengaruh dengan berat ringannya nyeri. Depresi , kecemasan , kemarahan , ketakutan hilangnya pekerjaan , kurangnya dukungan sosial tentu akan memperberat rasa nyeri.

### ***Treat (Memberi Terapi)***

Ada 2 terapi utama dalam pengelolaan nyeri yang saling melengkapi , yaitu :

- *Non drug treatments* ( Terapi non medikamentosa )
- *Drug treatments* ( Terapi medikamentosa )

#### *Treat 1 non drug treatments*

Banyak cara terapi non medikamentosa untuk memperingan rasa nyeri. Pada pasien injuri bisa diperingan dengan *RICE* ( *rest , ice , compression , elevation of injuries* ). Program *exercise* , pijat , manipulasi , pemanasan atau pendinginan , akupunktur adalah contoh terapi fisik. *Cognitive behavioral therapy* , relaksasi , biofeedback , hipnotis sering digunakan untuk terapi psikologis. *Nursing care* , pembedahan , fisioterapis adalah contoh terapi non medikamentosa yang lain. Dapat juga kita meminta keluarga ,pekerja sosial , tokoh sosial , tokoh keagamaan untuk membantu memperkuat psikologis pasien kita dalam menghadapi rasa nyeri.

#### *Treat 2 drug treatments*

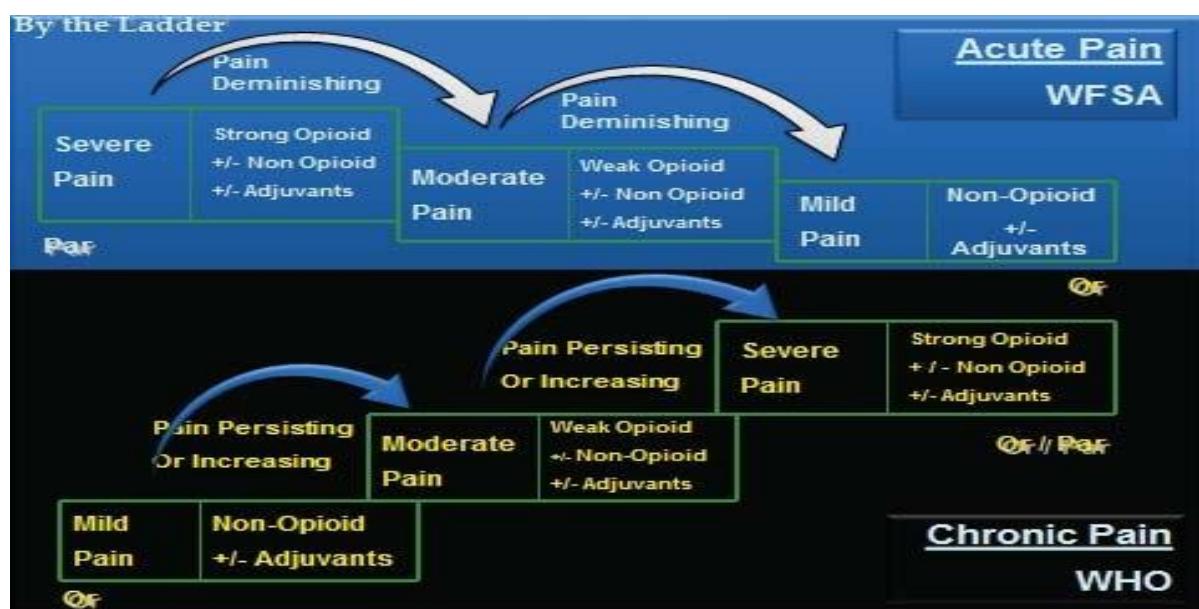
Pemilihan terapi medikamentosa untuk nyeri harus dicari obat yang efektif , terpercaya , aman dengan efek samping yang kecil , menyenangkan dan mudah pemberiannya , harga sesuai dan diterima dengan baik oleh pasien. Tidak ada obat yang paling baik , tetapi yang kita cari adalah obat yang paling tepat untuk pasien kita.

Terapi medikamentosa untuk nyeri nosiseptif tergantung berat ringan nya rasa nyeri. Untuk nyeri ringan mungkin cukup diberi paracetamol dapat ditambah NSAID. Untuk nyeri sedang diberi obat untuk nyeri ringan ditambah opioid ringan seperti codein. Pasien nyeri

berat memerlukan opioid kuat seperti morfin.

Pada pasien neuropatik pain yang terjadi adalah kerusakan atau disfungsi saraf. Biasanya sudah kronis sehingga faktor psikologis seperti depresi mudah terjadi. Terapi medikamentosa yang dapat kita berikan selain obat seperti pada nyeri nosiseptif maka perlu ditambahkan amitriptilin untuk anti depresso dan gabapentin atau carbamazepin untuk memperkuat membran sel sarafnya.

Cara pendekatan terapi medikamentosa untuk nyeri akut berbeda dengan nyeri kronik khususnya nyeri kanker. Untuk penangangan nyeri akut dipakai *guideline* dari *World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WFSA)* dan untuk nyeri kronis khususnya nyeri kanker digunakan *step ladder WHO*



Gambar 3. Pengelolaan medikamentosa nyeri akut atau nyeri kanker

Pemilihan terapi medikamentosa berdasar pendekatan RAT tergantung dari hasil assess. Secara ringkas pemilihan terapi dapat dilihat di tabel dibawah.

Tabel 1. Efektifitas obat

	Akut Nosiseptif Ringan	Akut Noseseptif Berat	Akut Neuropatik	Kronik Non Kanker	Kronik Kanker
Paracetamol	+++	++	+	+	+
NSAID	++	++	+	±	±
Kodein	++	+	-	-	±
Morfin	-	+++	++	-	+++
Anti depresan	-	-	++	++	++
Anti konvulsan	-	-	++	++	+

Setelah selesai memberikan terapi baik non medikamentoso maupun terapi medikamentosa maka dilakukan *reassess* ( penilaian ulang ) untuk mengetahui apakan terapi kita bekerja dan apakan memerlukan terapi lain. Penilaian itu dilakukan tergantung dari kadar puncak , waktu paruh dan durasi obat yang kita berikan.

### Ringkasan

Pengelolaan nyeri dengan *RAT approach* dengan melakukan **R**ecognize , **A**ssess , **T**reat.. **A**ssess meliputi severity , type , dan faktor lain yang berpengaruh. Terapi yang diberikan meliputi terapi non medikamentosa dan terapi medikamentosa.

## **DAFTAR PUSTAKA**

ANZCA , Essential Pain Management diunduh dari <http://fpm.anzca.edu.au/documents/epm-slides-2ed-082016.pdf> , 2017.

Bonica JJ, The Management of Pain, Lea & Febiger, Philadelphia, London, 1990, 18-95

Sorkin LS, Nociceptive Pain . In : Wallace MS , Staats PS, eds. Pain Medicine & Management Just The Facts. New York : McGraw-Hill ; 2005 : 7 – 9

Turk DC , Melzack R , The Measurement of Pain and the Assessmen of People Experiencing Pain. In : Turk DC , Melzack R , eds. Handbook of Pain Assessment . New York : The Guilford Press; 2001: 3 - 15

Yaksh TL, Neuropathic Pain. In : Wallace MS , Staats PS, eds. Pain Medicine & Management Just The Facts. New York : McGraw-Hill ; 2005 : 9 - 13

# ACUTE POSTOPERATIVE PAIN

Doso Sutiyono

Bagian Anestesi dan Terapi Intensif FK UNDIP/RS Dr.Kariadi Semarang

## PENDAHULUAN

Nyeri adalah gejala umum yang membawa pasien datang ke dokter, yang hampir selalu merupakan manifestasi proses patologis. Bebas nyeri sudah merupakan hak asasi manusia, sehingga seorang dokter harus mampu mengelola nyeri apapun penyebabnya, utamanya nyeri pasca bedah, itu sebabnya mengapa nyeri telah diterima sebagai tanda vital kelima.

Meskipun pengetahuan kita tentang mekanisme nyeri pasca bedah sudah mengalami kemajuan, namun pengelolaan nyeri belum optimal dan masih sering diabaikan. Diperkirakan setengah dari prosedur pembedahan nyeri tidak ditangani secara adekuat. Sekitar 80% pasien yang menjalani pembedahan mengalami nyeri akut paska bedah (Apfebaum 2003). 40% pasien mengalami nyeri sedang dan berat selama 24 jam pertama setelah operasi ( Beauregard dkk 2000)

Pembedahan merupakan suatu peristiwa yang bersifat bifasik terhadap tubuh yang berimplikasi pada pengelolaan nyeri. Pertama, selama pembedahan berlangsung, terjadi kerusakan jaringan tubuh yang menghasilkan suatu stimulus noksious. Kedua, pascabedah, terjadi respon inflamasi pada jaringan tersebut yang bertanggung jawab terhadap munculnya stimulus noksious. Kedua proses yang terjadi ini, selama dan pascabedah akan mengakibatkan sensitisasi susunan saraf sensorik. Pada tingkat perifer, terjadi penurunan nilai ambang reseptor nyeri (nosiseptor), sedangkan pada tingkat sentral terjadi peningkatan eksitabilitas neuron spinal yang terlihat dalam transmisi nyeri. Akibat perubahan sensitisasi ini maka dalam klinik nyeri pascabedah ditandai dengan gejala *hyperalgesia* artinya suatu stimulus noksious kuat yang normal menyebabkan nyeri kini dirasakan sangat nyeri, *allodynia* artinya suatu stimulus lemah yang normal tidak menyebabkan nyeri kini terasa nyeri dan *prolonged pain* artinya nyeri menetap walaupun stimulus sudah dihentikan ( Cousins 2005 ).

Sensitasi yang terjadi pascabedah selain akan menderitakan penderita juga merupakan

sumber stres pascabedah yang berimplikasi terhadap teraktifasinya saraf otonom simpatis dengan segala akibat yang pada gilirannya akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Oleh karena itu pengelolaan nyeri pascabedah seyogyanya ditujukan ke arah pencegahan atau meminimalkan terjadinya kedua proses sensitisasi tersebut.

## **DEFINISI DAN KLASIFIKASI**

Persepsi nyeri tergantung neuron yang berfungsi, apakah sebagai reseptor, detektor stimulus, dan kemudian transduksi dan konduksi ke dalam susunan saraf pusat. Sensasi sering dibagi sebagai protopatik (noksious) atau epikritik (non-noksious). Sensasi epikritik (cahaya, perabaan, tekanan, propriozeptif, suhu) yang diberi tanda oleh reseptor ambang rendah (*low-threshold receptors*) dan umumnya dihantarkan oleh serabut saraf besar bermielin (*large myelinated nerve fibers*). Sebaliknya sensasi protopatik (nyeri) dilayani oleh reseptor ambang tinggi (*high-threshold receptors*) dan dihantarkan oleh serabut saraf kecil bermielin (*myelinated nerve fibers*) (*A delta* dan serabut saraf tak bermielin (*unmyelinated nerve fibers*) (*C*).

Nyeri tidak hanya modalitas sensasi tetapi suatu pengalaman. *The International Association for the Study of Pain (IASP)* mendefinisikan nyeri sebagai: “ *as unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage* ”

Nosisepsi (“*nociception*”), berasal dari bahasa Latin : *noci* (cedera atau *injury*), dipergunakan untuk menjelaskan respon neural hanya terhadap trauma atau stimulus noksious. Semua nosiseptif menghasilkan nyeri, tetapi tidak semua nyeri akibat dari nosiseptif. Banyak pula pasien mengalami nyeri tidak disertai stimuli noksious. Karena itu untuk penggunaan klinik, nyeri dibagi menjadi : 1) nyeri akut, yang terutama karena nosiseptif; 2) nyeri kronik, yang mungkin disebabkan oleh nosiseptif, tetapi faktor psikologi dan behavior yang lebih banyak berperan.

Nyeri dapat diklasifikasi menurut durasi , penyebab , dan patofisiologinya. Durasi dibedakan nyeri akut dan nyeri kronik, dimana bila kurang dari 3 bulan dinyatakan sebagai nyeri akut. Penyebab dibagi menjadi nyeri karena cancer dan non cancer. Patofisiologi dibedakan menjadi nyeri nosiseptif , neuropatik , dan nyeri campuran. Nyeri nosiseptif membantu untuk mendekripsi, melokalisir dan membatasi kerusakan jaringan melalui 4 proses : transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi. Jenis nyeri ini tipikal dan berkaitan dengan stres neurendokrin yang proporsional dengan intensitasnya. Berdasar klasifikasi di atas , nyeri post operasi termasuk nyeri akut non cancer nosiseptif.

## **EFEK YANG MERUGIKAN NYERI PASCA BEDAH**

Respon fisiologis terhadap luka atau stress bisa berupa gangguan fungsi pulmonal, kardiovaskuler, gastrointestinal, uriner, metabolisme dan fungsi otot serta perubahan neuroendokrin dan metabolismik.

Pembedahan pada daerah abdomen atas atau toraks menyebabkan perubahan fungsi paru, yaitu penurunan kapasitas vital, volume tidal, volume residual, kapasitas residual fungsional dan volume ekspirasi paksa satu detik. Terjadi juga peningkatan tonus otot abdomen dan penurunan

fungsi diafragma. Semua ini menyebabkan penurunan komplians paru-paru, splinting otot pernafasan, kesulitan bernafas dalam atau batuk-batuk kuat, dan pada beberapa kasus berlanjut menjadi hipoksemia, hiperkarbia, retensi sekret, atelektase dan pneumonia. Meningkatnya tonus otot juga meningkatkan konsumsi oksigen dan produksi asam laktat.

Nyeri merangsang neuron simpatis dan mengakibatkan takikardia, peningkatan stroke volume, kerja jantung dan konsumsi oksigen miokardium sehingga terjadi peningkatan resiko iskemi otot jantung. Resiko trombosis vena dalam meningkat bila imobilitas karena nyeri menyebabkan penurunan aktivitas fisik, bendungan vena dan agregasi platelet.

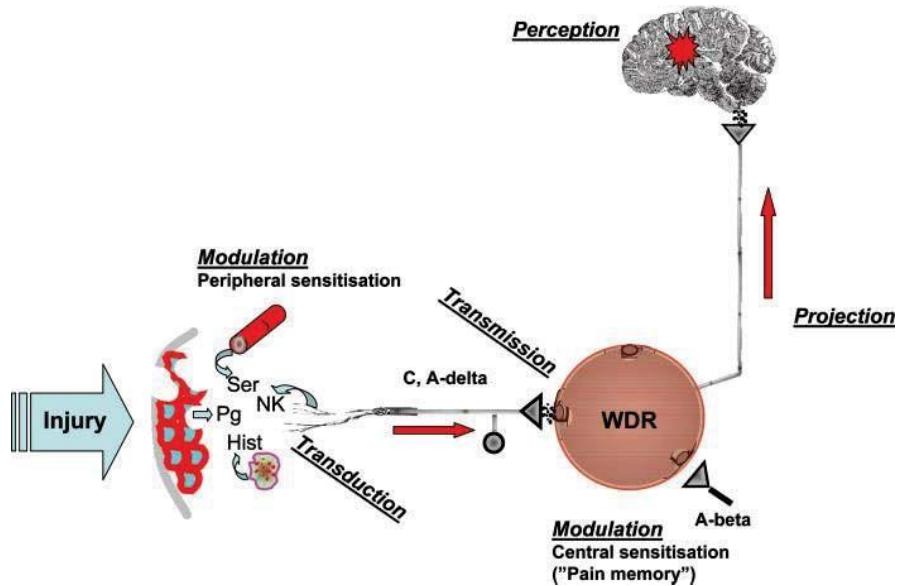
Setelah pembedahan, ileus, mual-mual dan muntah dapat terjadi karena berbagai sebab termasuk karena adanya impuls nosiseptif pada struktur viseral atau somatik. Nyeri dapat juga menyebabkan hipomotilitas uretra dan vesika urinaria sehingga timbul kesulitan berkemih. Karena efek samping ini pasien menjadi lebih lama tinggal di rumah sakit.

## MEKANISME NYERI AKUT PASCA BEDAH

Ciri khas nyeri akut adalah nyeri yang terjadi akibat adanya kerusakan jaringan yang nyata (*actual tissue damage*). Prototipe nyeri akut adalah nyeri pasca bedah. Antara kerusakan jaringan sampai dirasakan sebagai persepsi nyeri, terdapat suatu rangkaian proses elektrofisiologis yang disebut “nociception”.

Terdapat 4 proses yang terjadi pada suatu “nociception”:

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. Proses transduksi ini dapat dihambat oleh obat anti inflamasi non steroid.
2. Proses transmisi, merupakan penyaluran isyarat listrik yang terjadi pada proses transduksi melalui serat A delta bermielin dan serat C tak bermielin dari perifer ke medulla spinalis. Proses ini dapat dihambat oleh obat anestetik lokal
3. Proses Modulasi, adalah proses interaksi antara sistem analgetik endogen yang dihasilkan oleh otak dengan rangsang noksius yang masuk di kornu posterior medulla spinalis. Analgetik endogen (enkefalin, endorfin, serotonin, noradrenalin) dapat memblok 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 analgetik 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.
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.

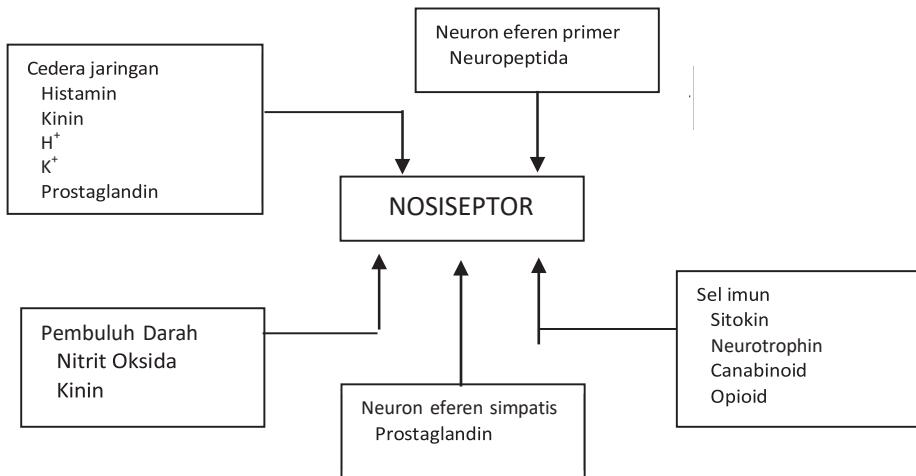


Gambar 4. Mekanisme nyeri

Kerusakan jaringan menimbulkan sejumlah perubahan dari jalur nyeri perifer dan sentral. Di perifer, substansi yang menimbulkan nyeri dari akhiran saraf perifer dan sumber ekstraneural (neurokinin, prostaglandin, serotonin, histamin) mengawali sensitisasi dari nosiseptornosiseptor, menghasilkan perubahan transduksi dan peningkatan konduksi impuls-impuls nosiseptif menuju SSP. Sinyal nyeri yang beruntun dari nosiseptor-nosiseptor pada saraf-saraf WDR mengawali perubahan jangka panjang dalam reaksi yang bergiliran dari saraf-saraf ini. Sinyal-sinyal dari serabut-serabut  $A\delta$  dan C adalah memperkuat (hyperalgesia), dan aktivitas dalam serabut-serabut  $A\beta$  diterjemahkan sebagai sinyal nyeri (allodynia). Sensitisasi sentral ini dapat membuat stimulus menetap lebih lama yang dipicu oleh perubahan pada tempat pertama dan berubah menjadi suatu "memori nyeri".(Vadivelu 2006)

## MEDIATOR- MEDIATOR KIMIA PADA NOSIEPSI

Cedera jaringan menstimulasi pelepasan mediator-mediator inflamatorik dari jaringan, sel-sel imun, serabut saraf aferen sensoris dan pembuluh darah . Mediator-mediator inflamatorik mengaktifasi jalur asam arakidonat, yang kemudian menghasilkan prostaglandin dan leukotrien. Prostaglandin adalah mediator-mediator demam, nyeri, dan inflamasi. Mereka dapat secara langsung mengaktifasi nosiseptor tapi biasanya bertindak sebagai agen-agen yang mensensitisasi.



Gambar 5. Mediator kimia pada nosisepsi

Bradikinin adalah substansi algogenik endogen yang paling poten. Bradikinin terbentuk di darah dan kallidin terbentuk di jaringan. Mereka dipecah oleh kinase. Bradikinin bertindak pada reseptor B2 untuk mengaktivasi dan mensensitisasi reseptor. Reseptor B2 berlokasi di neuron-neuron sensoris adalah sangat bertanggung jawab untuk mayoritas peristiwa inflamatorik akut.

Kinin secara cepat dihasilkan setelah cedera jaringan dan dengan demikian memodulasi kebanyakan peristiwa selama proses inflamatorik seperti vasodilatasi, peningkatan permeabilitas vaskular, ekstravasasi plasma, migrasi sel, nyeri dan hiperalgesia. Ini mengaktivasi C fiber dan produksi berikutnya dari substansi P, calcitonin gene-related peptide (CGRP), dan pelepasan histamin dan 5-hydroxytryptamine (5-HT) dari degranulasi sel mast. Histamin menstimulasi neuron-neuron sensoris melalui peningkatan permeabilitas

Reseptor B1 secara normal hanya terdapat pada jumlah yang kecil tapi secara cepat memicu kondisi-kondisi inflamatorik. Ini diduga bahwa reseptor B1 tentu mempunyai peranan penting dalam memelihara gangguan inflamatorik kronik dan mungkin berkontribusi pada hiperalgesia. Di masa mendatang, reseptor B1 akan merupakan satu dari target untuk obat-obat yang dikembangkan untuk mengobati inflamasi dan nyeri tanpa efek samping dari B2 blocker.

Sitokin-sitokin adalah peptida yang disekresi oleh sel-sel imun yang melekat pada area kerusakan melalui leukotrien. Mereka mempunyai efek hiperalgesik poten dan menstimulasi sintesis dan pelepasan mediator-mediator inflamatorik lainnya. Interleukin (IL)-1 $\beta$  melepaskan prostaglandin dari monosit dan fibroblast dan memicu reseptor B1. IL-1 $\beta$  dan tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  menstimulasi pelepasan nerve growth factor (NGF). Terdapat juga sitokin-sitokin anti-inflamatorik (IL-4, IL-10) yang mungkin menghambat pelepasan sitokin-sitokin proinflamatorik dan mengurangi ekspresi siklo-oksigenase (COX). Aktivasi sel-sel imun juga menghasilkan bradikinin dan kallidin.

Nitrat oksida dibentuk dari L-arginin oleh nitric oxide synthetase (NOS) dan ini mensensitisasi nosiseptor terhadap efek-efek bradikinin. Terdapat dua isoenzim: cNOS, yang tergantung kalsium, dan iNOS, yang tidak tergantung kalsium. Yang terakhir dihasilkan oleh inflamasi makrofag pada mikroglia. (i)NOS yang dipicu (*induceable*) memainkan bagian dalam regulasi COX-2 dan aktivitas prostaglandin. Substansi P juga menstimulasi produksi nitrat

oksid dari lapisan endotelial dari pembuluh darah, menyebabkan vasodilatasi lebih lanjut.

## NEUROTRANSMITTER NOSISEPSI

Neurotransmitter adalah bahan kimia yang mempengaruhi transmisi saraf, bahan kimia ini terbentuk di sinaps. Terdapat tempat reseptor, atau channel neuron, dimana neurotransmitter berikatan untuk menghasilkan suatu efek pada sisi gap lainnya.

### Neuropeptida

Peptida-peptida dilepaskan oleh neuron-neuron aferen sensoris sebagai *intercellular messengers* (pembawa pesan interseluler). Banyak neuropeptida juga merupakan hormon yang dilepaskan oleh sel-sel non-neuronal. Semua disintesis di serabut saraf aferen dan dilepaskan setelah stimulasi nyeri. Mekanisme kerjanya belum jelas.

### Takikinin

Takikinin adalah famili dari peptida yang aktif secara biologis seperti substansi P (P adalah untuk nyeri), neurokinin A dan neurokinin B. Takikinin meningkatkan level kalsium interseluler ( $Ca^{2+}$ ) melalui pemicuan transkripsi gen. Mereka mempunyai kerja farmakologis yang berbeda di sistem saraf pusat, kardiovaskular, genitourinari, respiratorik, gastrointestinal, dan di jaringan glandular.

### Substansi P

Substansi P adalah neurotransmitter 11-asam amino yang nampak pada sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer. Ini terlibat dalam transmisi nyeri dan memodulasi respon inflamatorik dan respon imun. Substansi P mungkin paling relevan dalam pensinyalan (*signalling*) nyeri persisten. Substansi P disimpan di perifer dan dapat dilepaskan.

Target substansi P adalah sel mast, pembuluh darah, dan sel-sel imunokompeten. Ini menyebabkan degranulasi sel mast dan pelepasan histamin, vasodilatasi, ekstravasasi plasma, dan pelepasan lebih jauh dari bradikinin, dan ini mengaktifkan sel-sel inflamatorik (makrofag, monosit, dan limfosit).

### Peptida yang terkait-gen kalsitonin

Peptida yang terkait-gen kalsitonin adalah suatu neurokinin. Ini adalah suatu peptida aferen primer yang dilepaskan oleh serabut aferen nosiseptif di kornu dorsalis sebagai respon terhadap stimuli nyeri. Ini memperluas zona pelepasan dalam korda spinal untuk substansi P dan menyebabkan eksitabilitas yang meningkat. Neurokinin neuron sensoris menstimulasi saraf simpatis untuk melepaskan noradrenalin dan neuropeptida Y, yang pada gilirannya menghasilkan vasodilatasi, ekstravasasi plasma, degranulasi sel mast dan produksi mediator-mediator inflamatorik lebih jauh.

### Aspartat

Aspartat adalah suatu asam amino, yang bertindak sebagai satu dari dua neurotransmitter utama di kornu dorsalis.

### Glutamat

Glutamat adalah neurotransmitter eksitatorik utama lainnya yang dilepaskan oleh A fiber dan C fiber aferen primer yang menghasilkan depolarisasi cepat. Ini ditemukan terutama di hippocampus, lapisan luar dari korteks serebral, substansi gelatinosa, dan terminal saraf

presinaptik. Kerjanya yang penting pada nosisepsi terdapat pada reseptor AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid). Ketika glutamat dilepaskan dari terminal presinaptik, ini mengikat reseptor glutamat (mGluR) pada membran postsinaptik. Aktivasi menyebabkan respon melalui peningkatan  $\text{Ca}^{2+}$  intraseluler dan aktivasi protein kinase.

Akibat dari aktivasi reseptor glutamat meliputi produksi *c-fos* dan produksi spinal dari prostanoid dan nitrat oksida dan ini diyakini merupakan transmitter utama pada sensitasi sentral.

### **Somatostatin**

Somatostatin ditemukan pada sel-sel berdiameter kecil dari ganglia radix distal dan pada terminal aferen di substansia gelatinosa. Ini mungkin memainkan peranan inhibitorik. Analog somatostatin, seperti, octreotide, pada umumnya menyebutkan afinitas untuk reseptor opioid dan mungkin menghasilkan analgesia.

### **Neurotrofin**

Faktor-faktor neurotropik (atau neurotrofin) adalah substansi endogen yang memainkan peranan pada perkembangan dan pemeliharaan regenerasi sistem saraf. Mereka meliputi:

- NGF
- Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)
- Neurotrophin-3
- Neurotrophin-4
- Neurotrophin-5

### **Nerve growth factor ( NGF)**

NGF adalah faktor neurotropik yang dihasilkan oleh sel-sel di organ target. Ini dihasilkan di perifer oleh fibroblast dan sel-sel Schwann. Ini kemudian ditransportasikan dengan cara retrograd intra-aksonal via reseptor tirosin kinase afinitas-tinggi (trkA) ke badan sel dari nosiseptor dimana ia memainkan peranan sentral dalam regulasi ekspresi gen. Sejumlah besar mediator inflamatorik meningkatkan produksi NGF.

NGF adalah penting untuk perkembangan dan survival neuron, dan membantu dengan survival serabut saraf simpatis. Ini secara langsung mensensitisasi nosiseptor via reseptor trkA afinitas-tinggi, yang diekspresikan hampir secara eksklusif pada neuron-neuron nosiseptif aferen. Segera setelah berikatan dengan reseptor, ini diambil pada dan ditranspor dengan cara retrograd ke badan sel dimana transkripsi gen berubah. Eksitabilitas nosiseptor ditingkatkan oleh NGF; ini juga mempunyai akibat sentral dimana kerja hiperalgesik dari NGF mungkin mempunyai komponen sistem saraf pusat tambahan, yang tergantung pada aktivasi reseptor NMDA (*N*-methyl-D-aspartate) (lihat dibawah). Ini juga melepaskan histamin dari sel mast

### **Brain-derived neurotropic factor ( BDNF).**

BDNF adalah suatu neuromodulator yang disintesis pada neuron-neuron nosiseptif berdiameter kecil, yang dibungkus pada vesikel-vesikel dan ditransportasikan pada akson ke terminal kornu dorsalis. Ini memodulasi eksitabilitas postsinaptik, mempunyai efek-efek poten pada neuron-neuron korda spinalis dan terlibat dalam sensitasi sentral. Ini ditingkatkan oleh NGF dan inflamasi dan peningkatan ini dapat dikurangi oleh pengobatan dengan antibodi-antibodi terhadap NGF.

## NEUROTRANSMITTER ANTI-NOSISEPTIF (INHIBITORIK)

Kerja ini dengan cara menghasilkan inhibisi lokal di kornu dorsalis atau melalui jalur inhibitorik desendens. 40 persen interneuron inhibitorik menggunakan GABA atau glisin. Interneuron di lamina I-III adalah kaya akan-GABA dan memediasi *gate control* di kornu dorsalis dengan cara bersinaps pada neuron-neuron yang mengandung substansi P. Substansi-substansi ini menghambat letusan neuron-neuron nosiseptif kornu dorsalis oleh kontrol presinaptik dan post-sinaptik. GABA<sub>A</sub> adalah *ligand gated-ion channel* yang mengijinkan ion klorida untuk bocor ke dalam sel. Ini dimodulasi oleh benzodiazepin dan lebih penting pada lokasi supraspinal ketimbang spinal. GABA<sub>B</sub> mengaktifkan G-protein. Baclofen adalah GABA receptor agonist.

Jalur inhibitorik lainnya menggunakan endorfin, enkefalin, dan dynorfin, yang bekerja melalui peningkatan konduktansi potassium dengan demikian menghiperpolarisasi neuron. Neurotransmitter inhibitorik dapat juga memblok pelepasan neurotransmitter dari aferen primer melalui pengurangan konduktansi kalsium. Jalur inhibitorik desendens mayor menggunakan serotonin atau noradrenalin.

### Sistem opioid

Konsentrasi tertinggi dari reseptor opioid di korda spinal adalah terdapat disekitar zona terminal C-fiber di lamina I dan II:

- 70 persen – reseptor  $\mu$ , ditemukan di regio presinaptik dari serabut serat nosiseptif perifer.
- 24 persen – reseptor  $\delta$
- 6 persen – reseptor  $\kappa$

## RESEPTOR-RESEPTOR

### Reseptor neurotrofin

Terdapat dua kelas reseptor permukaan sel neurotrofin. Reseptor p75 (juga dikenal sebagai reseptor neurotrofin berafinitas-rendah atau LANR) adalah umum untuk semua anggota famili neurotrofin. Reseptor berafinitas-tinggi meliputi reseptor protein tirosin kinase, trkA, trkB, trkC. Reseptor-reseptor ini mempunyai spesifitas yang berbeda bagi anggota yang berbeda dari famili neurotrofin.

### Reseptor trkA

Reseptor protein tyrosin kinase adalah spesifik untuk NGF. Ini memainkan peranan krusial pada sensasi nyeri dan termoregulasi pada manusia. Mutasi gen yang menyebabkan hilangnya fungsi reseptor berhubungan dengan insensitivitas kongenital terhadap nyeri dan dengan anhidrosis.

### TRPV ( Transient Receptor Potential Vanilloid. Reseptor TRPV I

Reseptor TRPV I adalah penting untuk nosisepsi termal normal dan hiperalgesia termal yang dipicu oleh inflamasi. Mereka normalnya hanya ditemukan pada nosiseptor primer (C fiber) tapi meningkat jumlahnya (diup-regulasi) pada C fiber dan A fiber pada status inflamatorik persisten.

Mereka distimulasi oleh suhu diatas 43°C. Sensitivitas mereka diubah oleh capsaicin – reseptor bekerja pada ambang yang lebih rendah, dan akhirnya reseptor ini akan mati jika penggunaan

capsaicin dilanjutkan. Mereka berespon terhadap proton dan oleh karena itu aktivitas mungkin meningkat dalam lingkungan asidik dari jaringan yang cedera. Mereka juga berespon terhadap stimuli penghasil-nyeri multipel seperti NCF dan bradikinin. Mereka terutama ditemukan di lamina I dan II dari kornu dorsalis, dan terutama postsinaptik dari aferen primer. Ketika saraf ini mati, maka reseptor TRPV1 hilang, tapi kemudian ditemukan pada sel-sel ganglion radix dorsalis disekitar saraf ini dan juga pada sel-sel nosiseptif.

### **Reseptor TRPV3**

Ini diaktivasi oleh suhu antara 33 °C dan 53 °C. Mereka ditemukan pada A $\delta$  fiber, keratinosit, ganglia radix dorsalis dan folikel rambut. Mereka dianggap penting karena menargetkan reseptor TRPV1 tidak akan meredakan nyeri, tapi TRPV3 antagonist mungkin.

### **Reseptor takikinin**

Terdapat protein permukaan sel yang mengikat takikinin dengan afinitas yang tinggi dan memicu perubahan intraseluler yang mempengaruhi perilaku sel. Tiga kelas reseptor takikinin ini dibagi menjadi NK-1, NK-2, dan NK-3, yang lebih disukai dengan istilah substansi P, neurokinin A, dan neurokinin B, berturut-turut.

Pada nosisepsi akut, neurokinin A yang bekerja pada reseptor NK-3 memainkan peranan utama dengan NK-1 yang mempunyai efek yang jauh lebih kecil. NK-2 antagonist adalah efektif pada nyeri akut. Pada nyeri patologis, reseptor NK-1 menjadi sangat penting. Mereka diup-regulasi dengan peningkatan substansi P yang dilepaskan di korda spinalis dan menghasilkan depolarisasi yang berlangsung-lama dari neuron-neuron kornu dorsalis dan berkontribusi untuk ‘wind up’.

### **Reseptor purinergik ( P1, P2)**

Reseptor purinergik ditemukan pada 30 persen nosiseptor yang bergantung pada GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) untuk berfungsi. Protein permukaan sel mengikat purin dengan afinitas yang tinggi dan memicu perubahan intraseluler yang mempengaruhi perilaku sel-sel. Reseptor purinergik yang diketahui dengan baik pada mamalia adalah reseptor P1, yang disebut dengan istilah adenosin, reseptor P2, yang disebut dengan istilah adenosin trifosfat (ATP) atau adenosin difosfat (ADP).

### **Reseptor adenosin trifosfat ( P2X dan P2X3)**

Adenosin trifosfat mendepolarisasikan neuron-neuron sensoris. Pelepasan ATP dari jaringan yang rusak mungkin memperbesar aktivasi nosiseptor. Adenosin monofosfat (AMP), ADP, dan ATP dapat menghasilkan nyeri. Respon terhadap ATP meningkat selama inflamasi. Saraf simpatik pada endotelium/epitelium vaskular mungkin merupakan sumber ATP.

Adenosin berefek modulatorik pada transmisi nosiseptif di sistem saraf perifer dan di sistem saraf pusat. Terdapat reseptor adenosin A1 dan A2. A2 terutama adalah aksi eksitatorik dan anti-nosiseptif yang dihasilkan dari aktivasi reseptor A1, yang mendesak efek inhibitorik presinaptik dan post-sinaptik di kornu dorsalis. Adenosin intravena yang diberikan secara perlahan telah terbukti mengurangi nyeri neuropatik dari banyak kausa tapi dosis lebih tinggi

yang diberikan secara cepat mungkin menyebabkan nyeri. Adenosin menghasilkan analgesia yang dimediasi oleh reseptor adenosin A1. Dosis yang lebih tinggi memicu nyeri melalui aksi pada reseptor afinitas yang lebih rendah.

Subfamili reseptor ATP (P2X dan P2X3) telah terbukti berlokasi pada neuron-neuron nosiseptif kecil. P2X3 channel mungkin memediasi aktivasi yang dipicu ATP dari neuron-neuron nosiseptif.

### **Reseptor opioid (mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ), kappa ( $\kappa$ )).**

Reseptor opioid sangat prevalen di korda spinalis dan sangat efektif dalam memodulasi nyeri. Pada lamina I, reseptor predominan namanya merupakan mu ( $\mu$ ) dan delta ( $\delta$ ), dan pada lamina II-V, kappa ( $\kappa$ ).

Subtipe reseptor opioid secara original diklasifikasikan sebagai  $\mu$  (dari morfin agonist prototipikal),  $\kappa$  (dari ketosiklazocin) dan  $\delta$  (dari vas deferens). Ligand peptida endogen yang berinteraksi dengan reseptor-reseptor ini diklasifikasikan menjadi **empat grup: endorfin, dynorfin, enkefalin, dan endomorfin**. **Dynorfin mengikat secara istimewa dengan reseptor  $\kappa$ , enkefalin dengan reseptor  $\delta$ , dan endomorfin dengan reseptor  $\mu$  dan  $\delta$** . Endomorfin 1 dan 2 ditemukan pada tahun 1997 dan menunjukkan selektivitas untuk reseptor  $\mu$  yang sekurang-kurangnya 4000 kali lebih besar ketimbang untuk lokasi opioid lainnya.

Analgesik opioid terjadi dengan mengurangi aktivitas neuronal melalui cara berikut:

- Menutup *voltage-gated calcium channel*
- Aktivasi memasukkan kembali postassium kedalam sel, dengan demikian menstabilkan membran potensial.
- Reduksi aktivitas adenil siklase

### **RESEPTOR OPIOID PERIFER**

Ini berlokasi pada serabut saraf aferen dan serabut saraf simpatik tapi hanya dalam jumlah yang signifikan inflamasi kronik. Reseptor ini disintesis di badan sel dari serabut serat aferen bipolar dan ditransportasikan disepanjang akson secara sentral ke korda spinalis dan secara perifer ke nosiseptor.

### **Reseptor cannabinoid ( CB1 dan CB2)**

Konstituen psikoaktif mayor dari *Cannabis sativa* adalah tetrahidrocannabinol. Lipofilisitasnya yang tinggi dan potensi yang rendah membuat penelitian tentang senyawa ini sulit dilakukan. Penemuan tentang cannabinoid sintetik seperti levonantradol dan nabilone membantu penemuan reseptor cannabinoid:

- Reseptor CB1 neuronal
- Reseptor CB2 periferal

Cannabinoid mendesak banyak efek mereka dengan berkombinasi dengan reseptor reseptor spesifik di otak dan perifer. Reseptor CB1 neuronal terdapat di otak, terutama di area-area yang berhubungan dengan kognisi, memori, reward, ansietas, nyeri, persepsi sensoris, koordinasi motorik dan fungsi endokrin, area olfaktorius, korteks, hippocampus, serebellum, dan ganglia

basalis, dan korda spinalis. Terdapat sedikit di batang otak, yang mungkin meliputi kurangnya efek depresan respiratorius. Reseptor CB2 perifer ditemukan pada limpa, makrofag dan jaringan perifer lainnya. Mereka juga diekspresikan di terminal saraf perifer. Terdapat sistem endogen dari reseptor cannabinoid dan anandamin yang secara normal memodulasi aktivitas neuronal oleh efek-efek pada AMP siklik,  $Ca^{2+}$  dan potassium ( $K^+$ ) ion transport. Ini diduga mempunyai interaksi yang penting dengan opioid,  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA)ergik, dopaminergik, noradrenergik, serotonergik, kolinergik, glukokortikoid, dan sistem prostaglandin. Mekanisme kerja pasti dari cannabis tidak jelas.

## ION CHANNELS

*Voltage-gated ion channels* memediasi konduksi dalam sistem saraf pada kondisi pertama. Masing-masing tipe adalah spesifik dan khusus.

### Proton – sensitive channels – acid-sensing receptor ( ASICS)

Ion channel ini secara selektif diaktivasi oleh proton dan terjadi secara luas diseluruh sistem saraf. Mereka dipicu oleh peningkatan asiditas lokal (ASICS atau acid-sensing ion channels), yang secara langsung menstimulasi nosiseptor. Mereka adalah mediator-mediator hiperalgesia pada jaringan yang cedera, secara buruk memperfusi jaringan yang menjadi asidotik, dan mereka terlibat dalam mekano-sensitivitas.

### Sodium channel (TTX-S atau TTX-R atau SNP/PN3 , SNS/NaN, Na 1,9 dan Na1,8)

Sodium channel dari neuron-neuron sensoris nosiseptif diklasifikasikan sebagai sensitif atau resisten terhadap tetrodotoksin (TTX-S atau TTX-R). Channel yang bekerja cepat dan sensitif-tetrodotoksin ditemukan pada semua neuron sensoris dan bertanggung jawab untuk inisiasi potensial aksi. Channel yang bekerja lambat, hanya ditemukan neuron-neuron aferen primer yang berdiameter kecil, seperti neuron polimodal, dan mereka hanya diekspresikan setelah cedera. Terdapat dua sensory neuron-specific (SNS) TTX-X channels – SNS/PN3 dan SNS/NaN. SNS/PN3 channel sangat erat kaitannya dengan populasi nosiseptor dalam ganglia radix dorsalis dan meningkat selama inflamasi kronik. Mereka mungkin memainkan peranan utama pada status nyeri yang persisten. Sembilan sodium channel yang berbeda telah diketahui, dua pada **saraf perifer (Na 1.9<sub>v</sub> dan Na 1.8<sub>v</sub>)**. Jika saraf perifer rusak, ekspresinya berubah: Na<sub>v</sub> 1.9 berjalan dari ganglion radix dorsalis ke ujung neuronal dan Na<sub>v</sub> 1.8 tidak nampak dan digantikan oleh Na<sub>v</sub> 1.3. Sodium channel adalah hal yang mendasar bagi eksitabilitas neuron-neuron sehingga memblok mereka dapat memberikan efek analgesik yang baik.

### Calcium channel

Kisaran voltage-gated Ca<sup>2+</sup> channels terlibat dalam pelepasan transmitter dan status eksitatorik yang memanjang dari membran neuronal. Memblok Ca<sup>2+</sup> dengan  $\omega$ -condotoxin (toksin dari siput genus *Conus*) menghasilkan analgesia. Gabapentin mempunyai afinitas yang tinggi dan spesifitas untuk subunit-subunit  $\alpha 2\delta$  dari channel ini dan ini mungkin memberitahukan bagaimana ini meringankan nyeri neuropatik.

## PLASTISITAS SUSUNAN SARAF

Dalam keadaan normal maka rangsang noksius akan dirasakan sebagai nyeri, sebaliknya rangsang lemah dirasakan sebagai bukan nyeri. Rangsang noksius akan dihantarkan oleh serabut kecil yaitu **A-delta** yang bermielin atau serabut **C** yang tidak bermielin. Sedangkan rangsang lemah (**innocuous**) seperti rabaan, pijatan dihantarkan oleh serabut besar yaitu serabut **A-beta** yang bermielin.

Akan tetapi bila ada kerusakan jaringan atau proses inflamasi, rangsang lemah pada daerah perlukaan, yang dalam keadaan normal tidak menimbulkan nyeri sekarang menjadi nyeri, keadaan ini disebut hiperalgesia primer. Selain itu rangsang kuat pada daerah sekitar luka yang tampak normal, dirasakan sebagai nyeri yang lebih hebat dan berlangsung lebih lama walaupun rangsangan sudah dihentikan, keadaan ini disebut sebagai **hiperalgesia sekunder**. Hal ini menunjukkan bahwa dalam keadaan terdapat kerusakan jaringan maka terjadi pula perubahan sifat saraf. Kemampuan saraf untuk berubah sifat, disebut sebagai plastisitas susunan saraf.

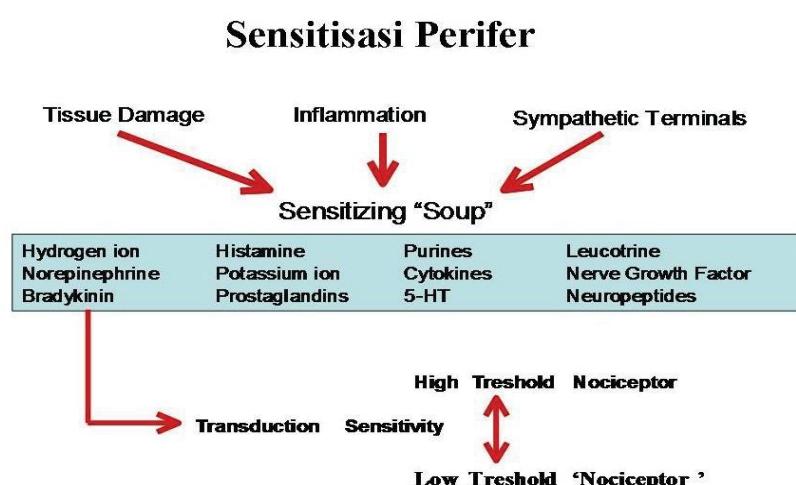
Plastisitas ini dapat terjadi karena tiap terjadi kerusakan jaringan atau proses inflamasi akan diikuti pula dengan sensitasi baik di perifer maupun di sentral. (Cousins 2005)

## SENSITISASI PERIFER

Kerusakan jaringan akan menyebabkan dilepaskannya sejumlah substansi nyeri berupa sitokin (TNF alpha, Interleukin 1B, Interleukin 6), ion K, H, serotonin, bradikinin, histamin, prostaglandin dan lain-lain. Substansi nyeri ini akan merangsang dilepaskannya substansi P dari ujung saraf A-delta dan serabut 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.

Peningkatan jumlah maupun peningkatan sensitivitas nosiseptor ini menyebabkan proses transduksi makin meningkat pula. Meningkatnya proses transduksi menyebabkan terjadinya hiperalgesia primer pada daerah kerusakan jaringan. Selain itu terlepasnya substansi nyeri juga akan mensensitasi nosiseptor disekitarnya, yang akan menyebabkan terjadinya hiperalgesia sekunder.

Kerusakan jaringan khususnya jaringan lemak akan menyebabkan terlepasnya asam arakhidonat, yang dengan bantuan enzym cyclooxygenase, akan diubah menjadi prostaglandin, yang merupakan salah satu substansi nyeri. Obat-obat analgetik anti inflamasi nonsteroid pada umumnya merupakan antagonis enzym cyclooxygenase. Dengan cara menghambat pembentukan prostaglandin inilah, suatu obat analgetik anti inflamasi nonsteroid menekan proses sensitasi perifer, menekan proses transduksi yang akhirnya dapat mengurangi rasa nyeri. (Larkin 1998)

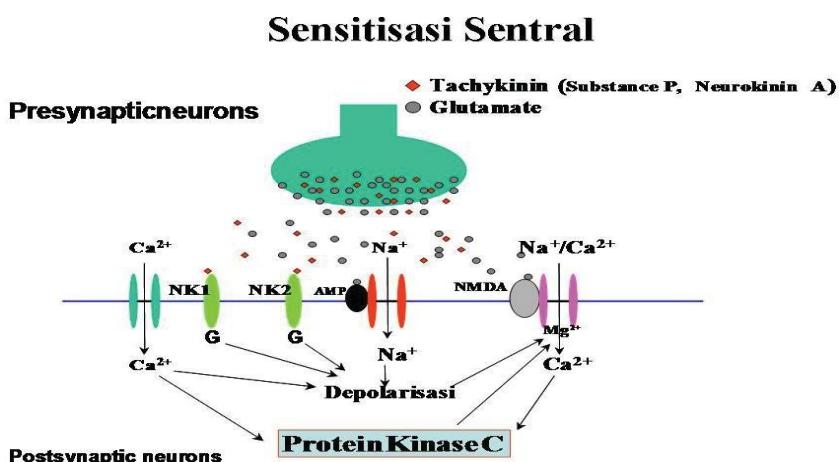


Gambar 6. Sensitasi perifer

## SENSITISASI SENTRAL

Suatu stimulus noksious yang berkepanjangan sebagai akibat pembedahan/inflamasi, akan mengubah respon saraf pada kornu dorsalis medulla spinalis. Aktivitas sel kornu dorsalis akan meningkat seirama dengan lamanya stimulus tersebut. Neuron kornu dorsalis berperan sangat penting dalam proses transmisi dan modulasi suatu stimulus noksious. Neuron kornu dorsalis terdiri atas *first-order neuron* yang merupakan akhir dari serabut aferen pertama dan *second-*

*order neuron* sebagai neuron penerima dari neuron pertama. *Second-order neuron*-lah yang memainkan peran modulasi yang dapat memfasilitasi atau menghambat suatu stimulus noksius. Nositif *second-order neuron* di kornu dorsalis terdiri atas dua jenis, yakni pertama, *nociceptive-specific neuron* (NS) yang secara eksklusif responsif terhadap impuls dari serabut A $\delta$  dan serabut C. Neuron kedua disebut *wide-dynamic range neuron* (WDR) yang responsif terhadap baik stimulus noksius maupun stimulus non-noksius yang menyebabkan menurunnya *respon threshold* serta meningkatnya *receptive field*, sehingga terjadi peningkatan signal transmisi ke otak menyebabkan meningkatnya persepsi nyeri. Perubahan-perubahan ini diyakini sebagai akibat terjadinya perubahan pada kornu dorsalis menyusul suatu kerusakan jaringan/inflamasi. Perubahan ini disebut sebagai **sensitisasi sentral** atau *wind up*. “*Wind-up*” ini dapat menyebabkan neuron-neuron tersebut menjadi lebih sensitif terhadap stimulus lain dan menjadi bagian dari sensitasi sentral. Ini menunjukkan bahwa susunan saraf pusat tidak bisa diibaratkan sebagai “*hard wired*” yang kaku tetapi seperti plastik, artinya dapat berubah sifatnya akibat adanya kerusakan jaringan atau inflamasi. (Cousins 2005, Nalini 2007)



Gambar 7. Sensitisasi sentral

Sensitisasi sentral inilah yang menyebabkan suatu rangsang lemah (yang dihantarkan oleh serabut A $\beta$ ), yang normal tidak menyebabkan nyeri sekarang dapat menimbulkan nyeri yang dalam klinik dikenal sebagai **allodinia**.

Secara sederhana dapat diterangkan bahwa hiperpolarisasi atau kumulatif depolarisasi terjadi akibat aktivitasi dari reseptor NMDA ( N methyl-D-Aspartic Acid) oleh transmitter glutamat. Akibat aktivasi NMDA tersebut maka ion Na dan Ca mengalami influs sebagai awal dari depolarisasi. Ketamin adalah antagonis reseptor NMDA. Oleh karena itu pemberian ketamin dapat mencegah terjadinya hipersensitisasi kornu posterior. (Nalini 2007)

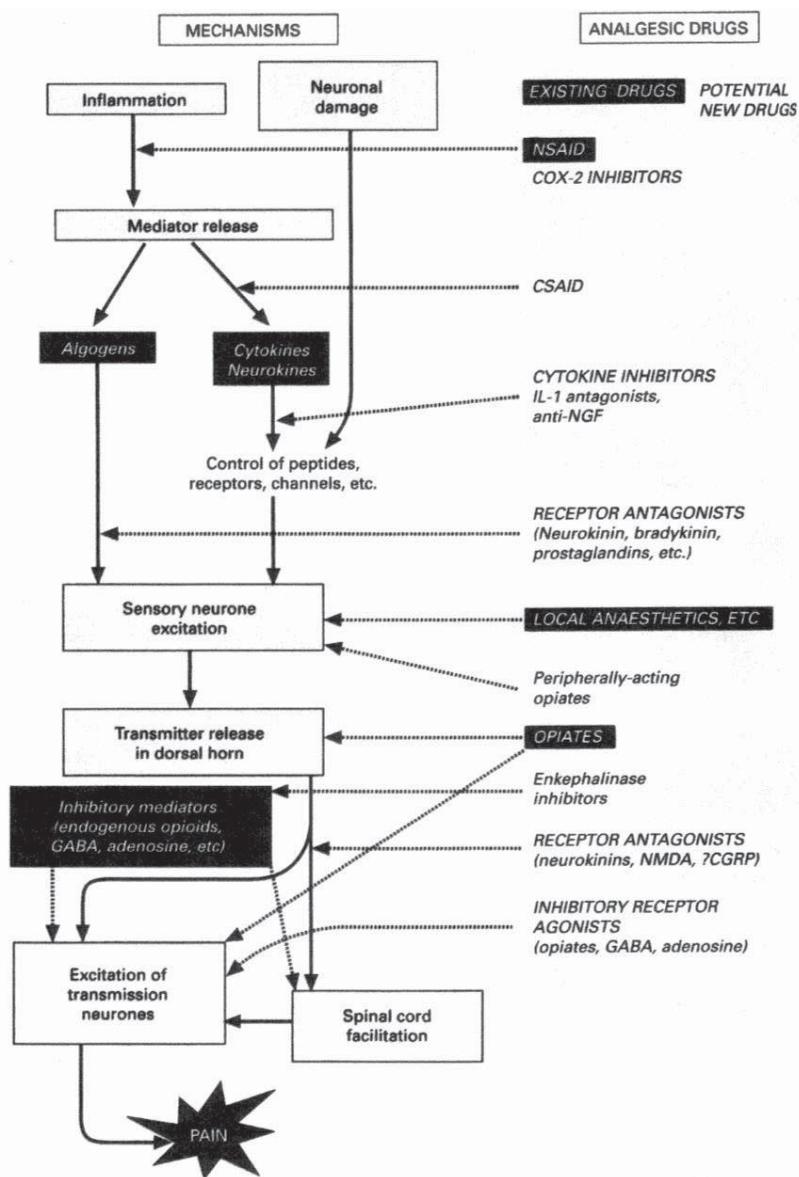
## PENALAKSANAAN NYERI PASCABEDAH

Atas dasar teori plastisitas susunan saraf tersebut maka prinsip dasar penatalaksanaan nyeri pasca bedah harus ditujukan untuk mencegah terjadinya sensitasi perifer dan sentral. Hal ini hanya dapat mungkin dicapai jika kita dapat mengobati nyeri sebelum terjadi (*to treat the pain before it occurs*). Pentingnya sensitasi perifer dan sentral dalam proses nosisepsi ini mendorong munculnya konsep preemptif analgesia pada pasien yang akan menjalani pembedahan.

Saat ini konsep analgesia preemptif dianggap pengelolaan nyeri pasca bedah terbaik yang dimulai dari pra-bedah. Konsep pengelolaan nyeri ini dilakukan dengan pemberian analgetik yang telah mencapai dosis efektif sebelum terjadi trauma pembedahan. Konsep ini dapat dilakukan dengan infiltrasi anestesi lokal pada daerah insisi, blokade saraf sentral, pemberian dosis efektif opiat, NSAD, atau ketamin. Beberapa studi pada manusia melaporkan bahwa pemberian preemptif analgesia dapat menurunkan kebutuhan analgetik pascabedah secara bermakna walaupun ada beberapa studi yang gagal. (Allan 2001).

Namun jika sudah terjadi sensitasi perifer dapat ditekan dengan pemberian obat analgetik antiinflamasi non steroid (NSAD) yang akan menghambat produksi prostaglandin di daerah perlukaan, sedangkan sensitasi sentral dapat dihambat dengan pemberian opiat. Konsep inilah yang dikenal dengan istilah **analgesia multimodal** atau **balance analgesia**,

Multimodal analgesia dengan menggunakan dua atau lebih analgesik atau modalitas yang bekerja melalui mekanisme yang berbeda memberikan analgesia yang lebih baik dan dapat menurunkan efek samping.



Gambar 8. Tempat kerja dari obat analgetik

## **INTERFENSI FARMAKOLOGIK / ANALGESIK**

### **NON-OPIOID**

Analgesik non-opioid dapat digunakan untuk mengatasi nyeri akut yang berhubungan dengan pembedahan, trauma dan berbagai kondisi medis. Obat-obat tersebut memiliki sifat memperkuat kerja dari analgesik opioid. Selain sebagai obat tambahan / kombinasi untuk nyeri setelah pembedahan besar, golongan non-opioid sangat bermanfaat untuk pasien rawat jalan, pasien bedah gigi dan pasien bedah minor. Jika memungkinkan, pemberian obat ini sebaiknya dimulai pada saat sebelum tindakan pembedahan.

#### **NSAID / Inhibitor Siklooksigenase (Cyclooxygenase inhibitors / COX inhibitors)**

Obat-obat ini menghambat sintesis prostaglandin (COX) dan mempunyai berbagai khasiat analgesia, antipiretik, antiinflamasi. Asetaminofen sedikit mempunyai aktivitas antiinflamasi. Analgesia disebabkan oleh blokade sistesis prostaglandin, yang menambahpeka dan memperkuat input nosiseptif. Beberapa jenis nyeri terutama nyeri setelah bedah ortopedi dan ginekologi.

Setidak-tidaknya dikenal 2 jenis COX inhibitor; COX 1 cukup kuat dan tersebar ke seluruh tubuh, tetapi COX 2 menonjol dengan inflamasi. Selektif COX2 inhibitor seperti celecoxib, nampaknya sedikit toksik terutama dampak terhadap gastrointestinal; selain itu tidak mengganggu agrfegasi tarombosit., tetapi rofecoxib lebih mudah memberikan komplikasi kardiovaskular.

Asetaminofen mempunyai dampak samping paling kecil, tetapi pada dosis besar mudah terjadi hepatotoksik. Aspirin dan NSAID lain, paling banyak memberikan dampak nyeri lambung, nausea, dispepsia. Kecuali asetaminofen dan COX 2, semua COX inhibitors memacu disfung trombosit. Aspirin dan NSAID dapat mencetuskan bronkospasme pasien tria nasal, polip, rinitis dan astma. NSAID dapat menyebabkan insufisiensi ginjal dan nekrosis papillae ginjal.

Kebanyakan pasien dengan nyeri ringan sampai sedang setelah operasi dapat ditanggulangi dengan COX inhibitor oral, opioid, atau kombinasi. Pasien yang mungkin mendapat oral *intake* atau nyeri hebat memerlukan pemberian seperti rawat inap tanpa memperhatikan prosedur

## Inhibitor Siklooksigenase (Cyclooxygenase inhibitors / COX inhibitors)

Analgesik oral nonopioid, adalah salisilat, asetaminofen, dan NSAIOD (Tabel).

Tabel 2. Obat Nonopioid

<b>Table 18–12. Selected Oral Nonopioid Analgesics.</b>					
<b>Analgesic</b>	<b>Half-Life (h)</b>	<b>Onset (h)</b>	<b>Dose (mg)</b>	<b>Dosing Interval (h)</b>	<b>Maximum Daily Dosage (mg)</b>
<b>Salicylates</b>					
Acetylsalicylic acid (aspirin)	2–3	0.5–1.0	500–1000	4	3600–6000
Diflunisal (Dolobid)	8–12	1–2	500–1000	8–12	1500
Choline magnesium trisalicylate (Trilisate)	8–12	1–2	500–1000	12	2000–3000
<b>p-Aminophenols</b>					
Acetaminophen					
(Tylenol, others)	1–4	0.5	500–1000	4	1200–4000
<b>Propionic acids</b>					
Ibuprofen (Motrin, others)	1.8–2.5	0.5	400	4–6	3200
Naproxen (Naprosyn)	12–15	1	250–500	12	1500
Naproxen sodium (Anaprox)	13	1–2	275–550	6–8	1375
<b>Indoles</b>					
Indomethacin (Indocin)	4	0.5	25–50	8–12	150–200

Ketorolac (Toradol)	4–6	0.5–1	10	4–6	40
<b>COX-2 Inhibitors</b>					
Celecoxib (Celebrex)	11	3	100–200	12	400

Berbagai obat golongan analgesik non-opioid yang paling sering digunakan dapat dilihat pada Tabel 1.

Beberapa karakteristik obat golongan ini adalah :

1. Efek analgesia terbatas sampai dosis tertentu
2. Tidak dijumpai toleransi / ketergantungan fisik / psikis
3. Memiliki efek antipiretik
4. Menghasilkan analgesia pada tingkat sistem saraf perifer dengan penghambatan pembentukan prostaglandin

Tabel 3. Analgesik Non-Opioid pada Terapi Nyeri Akut

Obat	Dosis dewasa (mg, po)	Interval (jam)	Dosis maks./hari (mg)
Aspirin	500 – 1000	4 – 6	6000
Parasetamol	500 - 1000	4 – 6	4000
<b>NSAIDS</b>			
Ibuprofen	200 – 400	4 – 6	3200
Naproxen	500 lalu 250	12	1250
Indomethacin	25	8 – 12	150
Asam mefenamat	500 lalu 250	6	1000
Piroksikam	10	12	30
Ketoprofen	50 – 100	6 – 8	300
Diclofenac	30 – 60	6 – 12	200
Ketorolac			150
Meloxicam			
Parecoxib			

Catatan :

Aspirin mempunyai efek samping nyeri / perdarahan lambung dan gangguan fungsi trombosit permanen

Parasetamol mempunyai efek samping hepatotoksik pada pemakaian dosis tinggi jangka lama

Semua NSAIDS :

1. Menyebabkan gangguan fungsi trombosit bersifat sementara
2. Dapat menyebabkan nyeri / perdarahan lambung
3. Dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal
4. Dapat menyebabkan gangguan sistem saraf pusat

## **OPIOD**

Opioid masih tetap menjadi modalitas utama dalam penatalaksanaan nyeri pascabedah sedang hingga berat. Titrasi dosis opioid secara bermakna akan mengurangi nyeri pada saat istirahat, namun saat bergerak atau beraktifitas nyeri akan terasa lebih berat. Ketakutan terhadap efek samping opioid, biasanya diikuti ketakutan untuk menaikkan dosis opioid untuk penanganan nyeri yang timbul, sehingga analgesia pascabedah menjadi kurang optimal pada sebagian besar pasien.

Analgesia opioid dicapai pada level darah tertentu setiap pasien yang diberikan sesuai intesitas nyeri. Pasien dengan nyeri berat diberikan intravena bolus yang dapat dilanjutkan kontinu sampai level darah analgesia tercapai, diatas konsentrasi tertentu dengan pengalaman analgesia pasien dan beratnya segera berkurang. Titik (point) tersebut dinyatakan sebagai konsentrasi efektif analgesia minimum (*the minimum effective analgesic concentration / MEAC*). Sedikit kenaikan diatas titik tersebut akan sangat meningkatkan analgesia.

## **SISTEMIK**

Opioid sistemik dapat diberikan secara oral, transdermal, SC, IM atau IV. Pada awal terapi, pemberian opioid sistemik harus dimulai dengan dosis awal yang cukup (*loading*) agar tercapai konsentrasi analgesik terendah yang efektif (*minimum effective analgesic concentration/MEAC*). Setelah itu efek analgesia dapat mudah dipertahankan dengan menjaga kadar obat dalam darah. Tabel 5. memberikan pedoman cara pemberian, dosis *loading*, dosis pemeliharaan dan lama kerja dari berbagai opioid yang paling sering digunakan.

Catatan :

5. Dosis awal IV harus diberikan secara titrasi untuk mengurangi resiko overdosis
6. Kecuali pada pasien anak, berat badan tidak dapat secara akurat digunakan untuk memperkirakan dosis opioid yang efektif. Pada setiap pasien harus dilakukan titrasi hingga efek yang diinginkan tercapai
7. Dosis pemeliharaan biasanya  $\pm \frac{1}{2}$  dari dosis awal yang efektif
8. Jika nyeri hebat muncul sebelum jadwal pemberian dosis berikutnya, berikan satu dosis pemeliharaan tambahan dan lanjutkan terapi sesuai jadwal
9. Pada penggunaan morphine slow release, lakukan pembulatan dosis ke miligram terdekat. Jangan membagi tablet karena jika tablet tidak utuh lagi dapat terjadi pelepasan dosis tinggi secara tiba-tiba
10. Metabolit dari meperidine (normeperidine) dapat terakumulasi dan menyebabkan kejang karena stimulasi susunan saraf pusat, dosis yang lebih tinggi atau pemberian jangka panjang tidak dianjurkan

Tabel 4. Opioid Sistemik pada Terapi Nyeri Akut

Obat	Cara pemberian	Dosis awal (mg/kg)	Dosis pemeliharaan (mg/kg)	Lama kerja (jam)
Codeine	PO	1,5	0,75	3 – 4
	SC, IM	1,0	0,5	3 – 4
Morphine	PO	0,5 – 1,0	0,5 – 1,0	4
	SR PO	1,0	1,0 – 2,0	12
	SC, IM	0,15	0,2 – 0,2	3 – 4
Meperidine (Pethidine)	IV	0,15	0,01–	Continuo
	PO	2,5 – 3,5	0,04/jam	us
Fentanyl	SC, IM	1,5 – 2,0	1,5 – 3,0	3 – 4
	IV	1,5 – 2,0	1,0 – 1,5	3 – 4
	IV	0,0008- 0,0016	0,3–0,6/jam 0,0003-	Continuo us
Sufentanil	IV	0,0001- 0,0003	0,0006/jam -	Continuo us
				-

Dosis pemeliharaan dan kecepatan pemberiannya dapat ditentukan dengan perhitungan sederhana menggunakan dua prinsip dasar :

1. Dosis pemeliharaan yang diperlukan selama waktu paruh untuk mempertahankan tingkat analgesia yang telah dicapai adalah **setengah** dari dosis awal (*loading dose*)
2. Opioid yang banyak dipakai (codeine, morphine, meperidine) mempunyai waktu paruh ± **3 jam**

Contoh kasus : Setelah operasi histerektomi, pasien memerlukan dosis awal morphine 15 mg IV untuk mencapai tingkat analgesia yang diinginkan. Berapa dosis morphine IV *continuous* yang diperlukan untuk mempertahankan tingkat analgesia tersebut ?

- Morphine yang dieliminasi selama waktu paruh =  $\frac{1}{2} \times 15 \text{ mg} = 7,5 \text{ mg}$
- Waktu paruh adalah 3 jam, maka morphine yang tereliminasi =  $7,5 \text{ mg} / 3 = 2,5 \text{ mg/jam}$

Jadi dosis yang diperlukan untuk mempertahankan analgesia adalah 2,5 mg / jam.

Perhitungan di atas cenderung memperkirakan kebutuhan morphine per jam yang lebih rendah,

karena waktu paruh sesungguhnya adalah kurang dari 3 jam. Namun perhitungan tersebut tetap berguna untuk memberikan perkiraan awal dan biasanya berhasil baik.

Kunci keberhasilan dari penggunaan opioid sistemik adalah pemberian dosis awal yang dengan segera menghasilkan dosis analgesia yang diinginkan. Setelah tingkat analgesia tercapai, dosis pemeliharaan harus diberikan secara teratur dan tepat waktu, apapun cara pemberian yang dipilih (oral, rektal, IM, SC atau IV).

Pasien yang semula memerlukan opioid secara parenteral (IM, SC atau IV), pada keadaan tertentu selanjutnya dapat menggunakan cara enteral (per oral atau melalui tabung nasogastrik). Bagaimana cara melakukan konversi dosis parenteral ke dosis oral penting untuk diketahui agar kesinambungan analgesia yang memadai dapat dipertahankan. Berikut ini adalah cara yang disarankan :

1. Jumlahkan kebutuhan opioid parenteral selama 24 jam yang memberikan tingkat analgesia yang diinginkan
2. Rubah kebutuhan opioid total 24 jam tersebut ke dosis morphine IV yang ekivalen menggunakan tabel potensi relatif (Tabel 3.)
3. Sesuaikan dosis morphine IV 24 jam tersebut berdasarkan ketersediaan hayati dari opioid enteral yang akan digunakan sehingga diperoleh perkiraan dosis 24 jam
4. Berikan opioid enteral tersebut dalam dosis terbagi berdasarkan waktu paruhnya

Tabel 5. Potensi Relatif Beberapa Sediaan Opioid Enteral

Obat	Dosis parenteral $\approx$ morphine 1 mg IV	Ketersediaan hayati dosis enteral	Interval dosis enteral (jam)
Morphine	1	0,3	3 – 4
Meperidine	8	0,3	3
Codeine	10	0,3	3
Morphine SR	Tidak ada sediaan parenteral	0,5	8 – 12

Contoh :

Seorang pasien kanker memerlukan meperidine 1000 mg IM / 24 jam untuk mencapai analgesia. Bagaimana cara pemberian morphine sustaine released (MS-Contin®) agar diperoleh hasil analgesia yang sebanding ?

- Meperidine 1000 mg = morphine 125 mg IV (1000 / 8)
- Morphine 125 mg IV = MS-Contin® 250 mg (125 / 0,5)
- Berikan MS-Contin® 83,3 mg / 8 jam
- MS-Contin® tersedia dalam dosis 15, 30, 60 dan 100 mg, jadi bisa digunakan dosis 75 atau 90 mg setiap 8 jam (karena tablet tidak boleh dibagi)

*Patient-controlled analgesia* (PCA) memungkinkan pasien melakukan sendiri pemberian opioid dalam dosis kecil menggunakan alat yang diprogram untuk membatasi dosis maksimal. PCA diciptakan untuk meminimalkan pengaruh perbedaan farmakokinetik dan farmakodinamik antar pasien. Bila pasien menekan tombol pemicu, pompa yang diatur oleh suatu mikroprosesor akan memberikan dosis yang diprogram. Suatu *timer* pada pompa akan membatasi pemberian dosis berikutnya sebelum suatu tenggang waktu (*lockout interval*) terlewati. Dengan demikian pasien melakukan sendiri titrasi dosis yang dibutuhkannya dalam batas-batas aman yang sudah ditentukan sebelumnya. Pemberian opioid menggunakan PCA juga dapat melalui subkutan atau epidural. Tabel 4. memberikan pedoman PCA untuk beberapa opioid yang sering digunakan.

Tabel 6. Pedoman Pemberian Opioid PCA IV

Obat	Konsentrasi	Dosis bolus (mg)	Lockout interval (menit)
Morphine	1 mg / ml	0,5 – 2,5	5 – 10
Meperidine	10 mg / ml	5 – 25	5 – 10
Fentanyl	0,010 mg / ml	0,010 – 0,020	3 – 10
Sufentanil		0,020	3 – 10
Nalbuphine	0,002 mg / ml	0,002 – 0,005	5 – 15
	1 mg / ml	1 – 5	

Catatan :

1. Kebutuhan opioid setiap pasien sangat bervariasi
2. Untuk pasien usia lanjut atau sakit berat gunakan dosis kecil pada awal pemberian

**PCA (Patient-Controlled Analgesia)**

Teknologi komputer telah memungkinkan perkembangan PCA. Dengan menekan tombol pasien dapat memberikan sendiri dengan dosis tepat opioid intravena (atau intraspinal) sesuai kebutuhannya. Dokter memprogram pump infusi untuk memberikan dosis tertentu, interval minimum antara dosis-dosis (*lockout period*), dan jumlah maksimum opioid yang diberikan dalam satu periode (biasanya 1 atau 4 jam); infusi basal dapat juga diberikan secara simultan (lihat tabel).

Tabel 7. PCA untuk Rata-rata Dewasa

**Table. General Guidelines for Patient-Controlled Analgesia (PCA) Orders for the Average Adult.**

Opioid	Bolus Dose	Lockout (min)	Infusion Rate <sup>1</sup>

Morphine	1–3 mg	10–20	0–1 mg/h
Meperidine (Demerol)	10–15 mg	5–15	0–20 mg/h
Fentanyl (Sublimaze)	15–25 µg	10–20	0–50 µg/h
Hydromorphone (Dilaudid)	0.1–0.3 mg	10–20	0–0.5 mg/h

<sup>1</sup>The authors do not recommend continuous infusion for most patients.

Jika PCA pertama kali dipergunakan, dosis loading opioid harus diberikan dan ditunggu oleh dokter; tergantung setting pasien mungkin memberikan loading sendiri.

### Opioid oral

Nyeri sedang pasca bedah sebaiknya diatasi dengan opioid oral seperti tertera dalam Tabel.

Tabel 8. Opioid Oral

<b>Table. Oral Opioids.</b>						
Opioid	Half-Life (h)	Onset (h)	Duration (h)	Relative Potency	Initial Dose (mg)	Dosing Interval (h)
Codeine	3	0.25–1.0	3–4	20	30–60	4
Hydromorphone (Dilaudid)	2–3	0.3–0.5	2–3	0.6	2–4	4
Hydrocodone <sup>1</sup> (Oxycontin)	1–3	0.5–1.0	3–6	3	5–7.5	4–6
	2–3	0.5	3–6	3	5–10	6
Levorphanol (Levo-Dromoran)	12–16	1–2	6–8	0.4	4	6–8
Methadone (Dolophine)	15–30	0.5–1.0	4–6	1	20	6–8
Propoxyphene (Darvon) <sup>3</sup>	6–12	1–2	3–6	30	100	6

Tramadol (Ultram)	6–7	1–2	3–6	30	50	4–6
Morphine solution <sup>4</sup> (Roxanol)	2–4	0.5–1	4	1	10	3–4

Morphine controlled-release <sup>4</sup> (MS Contin)	2–4	1	8–12	1	15	8–12
---	-----	---	------	---	----	------

<sup>1</sup>Preparations also contain acetaminophen (Vicodin, others).

<sup>2</sup>Preparations may contain acetaminophen (Percocet) or aspirin (Percodan).

<sup>3</sup>Some preparations contain acetaminophen (Darvocet).

<sup>4</sup>Used primarily for cancer pain.

Umumnya opioid dikombinasi dengan COX inhibitor oral; yang akan menambah efek analgesia dan mengurangi dampak samping.

## BLOK SARAF.

### Infiltrasi anestesi lokal

Infiltrasi sekitar insisi luka blok dengan anestetik lokal adalah cara yang paling dan aman menghilangkan nyeri pasca bedah. Blok saraf ilioinguinal dan femoral dapat dipergunakan untuk pasca heniotomi dan prosedur skrotum; blok saraf penile untuk sirkumsisi; dengan mempergunakan obat anestetika lokal bupivakain. Efek analgesia dapat melebihi durasi farmakokinetik obat anestetika lokal. Lebih baik anestetik diberikan sebelum pembedahan dilakukan untuk mendapat efek preemptif analgesia.

Suntikan intraartikular obat anestetika lokal atau opioid atau kombinasi sangat efektif prosedur artroskopi.

### Blok saraf perifer

Blok pada pleksus interkosta, interpleura, brakial dan saraf femoral dapat memberikan analgesia pasca bedah yang baik sekali. Pemasangan kateter memungkinkan pemberian anestetik lokal secara intermiten atau kontinu (bupivakain 0.125 % atau ropivakain 0.125 % yang dapat menghasilkan analgesia selama 3 – 5 hari pasca bedah.

### Blokade Neuroaksial sentra & Opioid intraspinal dan Epidural

Pemberian opioid intraspinal telah digunakan untuk mengatasi nyeri pada berbagai jenis tindakan bedah dan nyeri akut lainnya. Pemberian intrathecal / subarachnoid dapat dilakukan bersamaan dengan injeksi spinal dari anestetik lokal pada saat pembedahan atau sebagai tambahan penatalaksanaan nyeri pada teknik anestesi umum. Sebagian besar pasien akan bebas nyeri hingga

24 jam setelah pemberian dosis tunggal morphine secara intrathecal.

Pemberian opioid melalui epidural telah lebih banyak digunakan secara luas. Melalui kateter epidural, analgesia dapat dipertahankan dalam jangka panjang menggunakan opioid saja atau kombinasi opioid dan anestetik lokal.

Sediaan morphine bebas pengawet telah digunakan dalam berbagai konsentrasi tanpa ada perbedaan efektifitas yang berarti. Tabel 8. memberikan pedoman pemberian opioid secara intraspinal.

Pemberian campuran anestetika lokal – opioid neuroaksial (terutama epidural) merupakan teknik yang ekselen untuk pengelolaan nyeri pasca bedah setelah prosedur abdominal, pelvik, toraks atau ortopedi pada ekstrimitas bawah. Pasien sering mempunyai preservasi fungsi respirasi yang lebih baik, dapat segera dipulangkan dan keuntungan seera dapat latihan fisik. Satu suntikan tunggal neuroaksial (subaraknoid atau epidural) anestetik lokal, opioid atau kombinasidapat dipergunakan untuk preemptif analgesia pada hari operasi. Teknik ini akan efektif jika mempergunakan kateter dan ditinggalkan agar obatanestetik lokal diberikan intermiten atau kontinu

Anestetik lokal saja dapat menghasilkan analgesia yang sangat baik tetapi berdampak blokade simpatikus dan motorik. Pengenceran anestetik lokal masih memberikan efek analgesia tetapi blok motorik ringan. Bupivakain dan rupivakain 0,125 – 0,25 % sangat dipergunakan untuk kebutuhan diatas.

Opioid intratekal dapat dilihat pada Tabel

Tabel 9. Opioid Epidural

<b>Table. Epidural Opioids.</b>									
Opioid	Relative Lipid Solubility	Dose	Onset (min)	Peak (min)	Duration (h)	Infusion Rate	PCA <sup>1</sup> Dose	PCA Lockout (min)	
Morphine	1	2–5 mg	15–30	60–90	4–24	0.3–0.9 mg/h	0.2–0.3 mg	30	
Fentanyl	600	50–100 µg	5–10	10–20	1–3	25–50 µg/h	20–30 µg	15	
Hydromorphone	1.5	0.75–1.5 mg	10–15	20–30	6–18	0.1–0.2 mg/h	0.15 µg	30	

Morfin intratekal 0.2 -0.4 mg (Untuk orang Indonesia 0,02 – 0,04 mg) dapat memberikan analgesia yang sangat baik untuk 4 – 24 jam. Morfin epidural 3 -5mg (untuk orang Indonesia 0,3 – 0,5 mg) memberikan efek yang sama dan lebih umum dipergunakan..

Opioid yang diberikan epidural atau intratekal berpenetrasi ke dalam medula spinalis dan tergantung waktu dan konsentrasi. Obat hidrofilik yang diberikan epidural (seperti morfin) menghasilkan analgesia pada level dalam darah yang lebih rendah darai pada obat lipofilik (seperti fentanil). Yang terakhir mungkin menghasilkan efek segmental jadi sebaiknya hanya dipergunakan bila ujung kateter dekat dengan dermatom insisiopnal. Leve dalam darah sistemik fentanil selama infusi epidural hampir equivalen pemebrian intravfena. Kekuatan alfentanil epidural dan mungkin juga sufentanil tampaknya semuanya karena absorpsi sistemik

Obat hidrofilik menyebar ke atas dengan waktu; jadi morfin yang disuntikkan dari lumbah bawah, dapat menghasilkan analgesia untuk toraks dan abdominal atas (walaupun terlambat). Faktor-faktor penting yang mempengaruhi dosis pemberian mencakup, lokasi ujung kateter, yang terkait dengan insisi dan usia pasien. Jika ujung kateter lebih dekat dengan dermatom insisi, opioid yang dibutuhkan lebih sedikit. Kalau morfin epidural dipergunakan sebagai analgesik tunggal infusi kontinu (0.1 mg/mL), 3 – 5 mg bolus inisial diberikan, kemudian diikuti infusi 0.1 – 0.7 mg / jam. Teknik bolus intermiten dapat juga dipergunakan, tetapi infusi kontinu mungkin lebih sedikit memhasilkan dampak samping seperti retensi urin dan gatal-gatal.

Fentanil sangat sering dipergunakan sebagai obat lipofilik berupa larutan 3 – 10  $\mu$ g / mL dengan kecepatan 5 – 10 mL / jam.

## **Anestetik lokal & Campuran Opioid**

Walapun opioid intraspinal sendiri dapat menghasilkan analgesia yang sangat baik, banyak pasien mengalami dampak samping yang signifikan dengan tergantung dosis, terutama dengan opioid larut lemak. Kalau larutan anestetik lokal dikombinasi dengan opioid, akan terlihat sinergi yang signifikan. Bupivakain 0.0625 - 0.125 % (atau ropivakain 0.1 – 0.2 %) dikombinasi dengan morfin 0.1 mg / mL (atau fentanil 5 mcg /mL) memberikan analgesia sangat baik dengan dosis lebih kecil dan sedikit efek samping. Penambahan epinefrin walapun dosis kecil (2  $\mu$ g / mL) memperkuat dan memperpanjang analgesia epidural dan dapat mengurangi absorpsi sistemik opioid lipofilik (misalnya fentanil). Penambahan klonidin dosis kecil (50 – 75  $\mu$ g) sama juga menambah memperpanjang analgesia epidural.

### *Indikasi kontra*

Indikasi kontra mencakup, penolakan pasien, koagulopati, atau tarombosit abnormal, dan adanya infeksi atau tumor sekitar tusukan. Infeksi sistemik hanya indikasi kontra relatif kecuali terbukti ada bakterimia. Pemasangan kateter intraspinal pada pasien yang akan menjalani

heparinasi intraoperatif masih kontroversial karena kemungkinan terjadi hematoma epidural.

### *Efek samping opioid intraspinal*

Dampak samping yang serius opioid epidural atau intratekal, adalah tergantung dosis berupa depresi respirasi tunda (*delayed respiratory depression*). Terjadinya karena difusi opioid ke dalam cairan serebrospinal yang bermigrasi ke pusat respirasi medula. Kejadian depresi respirasi lebih besar setelah pemberian intratekal daripada epidural. Depresi awal dapat juga terjadi setelah opioide epidural (dalam waktu 1 – 2 jam), mekanismenya berbeda yaitu absorpsi opioid sistemik melalui pembuluh darah spinal. Angka kejadian depresi respirasi serius dengan opioid epidural yang memerlukan nalokson masih rendah yaitu 0.1 %.

Jumlah nalokson yang diberikan berdasarkan urgensi kondisi klinik. Depresi respirasi yang jelas membutuhkan pengobatan nalokson dosis besar (0.4 mg). Infusi nalokson kontinu mungkin masih diperlukan karena masa paro (*half life*) nalokson umumnya lebih singkat daripada opioid. Dosis kecil nalokson (0.04 mg) dapat menawarkan depresi napas tetapi tidak menghilangkan analgesia.

Dampak samping lain, adalah gatal, mual, muntah, retensi urin, sedasi dan ileus. Angka kejadian pruritus dapat mencapai 30 % sedangkan retensi urin dilaporkan sampai 40 – 100 %. Mekanisme pruritus belum dapat dipastikan tetapi tidak ada hubungannya dengan pelepasan histamin. Nalokson dosis kecil (0.04 mg) dapat menawarkan pruritus tetapi tidak menghilangkan efek analgesia.

Tabel 10. Pedoman Pemberian Opioid Intraspinal pada Nyeri Akut

Obat	Dosis tunggal (mg)	Dosis pemeliharaan (mg/jam)	Onset (menit)	Lama kerja dosis tunggal (jam)
<b>Intrathecal</b>				
Morphine	0,1 – 0,3		15	8 – 24 +
	10 – 30		?	10 – 24 +
Meperidine	0,005 –		5	3 – 6
Fentanyl	0,025			
<b>Epidural</b>				
Morphine	1 – 6	0,1 – 1	30	6 – 24
	20 – 150	5 – 20	5	4 – 8
Meperidine	0,025 –	0,025 –	5	2 – 4
		0,100		

Fentanyl	0,100			
----------	-------	--	--	--

Catatan :

1. Dosis dan lama kerja bisa berbeda pada setiap pasien tergantung pada : usia, kondisi penyakit, lokasi penyuntikan, jenis nyeri, dan berbagai faktor lain.
2. Pada pasien usia lanjut dan pada pemberian di daerah servikal / torakal diperlukan dosis yang lebih kecil
3. Jika dikombinasikan dengan anestetik lokal, bisa digunakan bupivacaine 0,0625%

4. Lama kerja sangat bervariasi, dosis yang lebih tinggi memberikan lama kerja lebih panjang

Pemberian opioid dengan rute apapun mengandung resiko terjadinya depresi pernafasan, demikian juga cara pemberian intraspinal. Pasien yang mendapat opioid intraspinal perlu diawasi, idealnya di suatu fasilitas perawatan intensif / ICU terutama untuk pasien resiko tinggi (usia lanjut, penyakit sistemik yang serius, pembedahan mayor). Namun demikian, tingginya biaya dan terbatasnya ketersediaan fasilitas membatasi penggunaan ICU secara rutin hanya untuk mengawasi penggunaan opioid.

Penelitian telah membuktikan bahwa opioid intraspinal dapat secara aman diberikan di bangsal umum dengan syarat :

- Perawat telah mendapat pelatihan yang memadai
- Pasien dipilih secara seksama
- Pernafasan pasien diawasi secara berkala
- Terdapat protokol untuk mengatasi komplikasi dengan segera
- Staf medis dapat segera membantu bila diperlukan

Adalah tanggung jawab dari anestesiologis untuk menentukan apakah kondisi tersebut telah terpenuhi di tempat kerjanya sebelum melakukan pemberian opioid intraspinal.

## **KOMBINASI OPIOID / ANESTETIK LOKAL**

Anestetik lokal konsentrasi rendah yang diberikan dengan infus kontinu melalui kateter epidural akan menghasilkan analgesia yang efektif, namun kadang disertai dengan efek samping hipotensi, blok motorik dan sensorik, nausea dan retensi urin. Kombinasi anestetik lokal dengan opioid akan menghasilkan efek sinergis sehingga hanya diperlukan dosis sangat rendah dari masing-masing obat. Bupivacaine sangat cocok digunakan untuk metode ini karena pemberian konsentrasi rendah menyebabkan blok motorik minimal.

Kombinasi bupivacaine 0,1% dan morphine 0,01% diberikan dengan infus kontinu 3–4 ml/jam melalui kateter epidural telah dibandingkan dengan konsentrasi yang sama dari masing-masing obat diberikan tersendiri. Kelompok yang mendapat morphine dan kelompok kombinasi memiliki skor nyeri yang lebih rendah dibanding kelompok bupivacaine. Efek samping yang berbeda secara bermakna adalah meningkatnya kejadian pruritus pada kedua kelompok yang

mendapat morphine. Pada kedua kelompok yang mendapat bupivacaine tidak ditemukan hipotensi maupun gangguan ambulasi.

Kombinasi fentanyl 2–4 mcg/ml dan bupivacaine 0,0625% diberikan dengan infus kontinu 5–20 ml/jam menghasilkan analgesia yang baik pada pasien yang diketahui memiliki toleransi terhadap opioid dan pada pasien yang nyerinya tidak dapat dikontrol dengan pemberian opioid epidural saja.

Kombinasi anestetik lokal konsentrasi rendah dan opioid juga mulai banyak dipakai untuk pasien obstetrik pada saat persalinan.

## **SUPLEMEN ANALGESIA**

## **Benzodiazepine**

Obat-obat benzodiazepine telah digunakan secara luas dan terbukti bermanfaat mengurangi rasa cemas yang disebabkan oleh nyeri akut. Sifat anxiolytic obat golongan ini mirip satu sama lain, melalui mekanisme potensiasi inhibisi syaraf yang dimediasi oleh GABA. Lama kerja ditentukan oleh waktu paruh dan ada tidaknya metabolit aktif. Diazepam paling banyak digunakan, namun karena waktu paruhnya dan salah satu metabolitnya panjang maka pemulihan setelah pemberian dosis besar akan sangat lambat. Lorazepam kurang bersifat lipophilic dan mempunyai mula kerja lambat dan masa pemulihan lebih panjang. Pemberian dosis sebelum tidur akan memudahkan dan meningkatkan kualitas tidur. Midazolam larut dalam air dan mempunyai mula kerja cepat serta masa kerja singkat, efek amnesia yang dihasilkan sangat baik. Midazolam sesuai untuk diberikan secara infus kontinu karena tidak mempunyai metabolit aktif. Harus diingat bahwa benzodiazepine dapat meningkatkan depresi pernafasan yang disebabkan oleh opioid.

## **Ketamine**

Ketamine asal mulanya diperkenalkan sebagai obat anestesi dissosiatif dan telah secara luas digunakan, terutama untuk pembedahan pada luka bakar. Ketamine dalam dosis "subdissosiatif" berguna juga sebagai suatu analgesik. Dosis tunggal 0,4 mg/kg IV menghasilkan efek anti nyeri yang sebanding dengan meperidine 1 mg/kg IV. Dosis ini menghasilkan analgesia yang memuaskan selama 1 jam pada 80% pasien pasca bedah. Penelitian pada pemberian infus kontinu menunjukkan ketamine menghasilkan analgesia lebih rendah dibanding opioid, namun fungsi respirasi sama sekali tidak terganggu. Kecepatan pemberian yang disarankan adalah 3 – 4 mg/kg/jam setelah bolus awal 1 mg/kg. Delirium dan halusinasi sering ditemukan setelah pemberian dosis anestesi maupun analgesi. Untuk mengurangi insidensi dan intensitasnya dapat diberikan premedikasi dengan opioid dan hyoscine, pemberian physostigmine atau dosis kecil barbiturat, benzodiazepine atau droperidol. Pada pemberian berulang dapat terjadi toleransi terhadap ketamine.

## KEPUSTAKAAN

1. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg* 2003; 97:534–40.
2. Carli J & Asenjo JF. Is Multimodal Analgesia Necessary to Facilitate Postoperative Recovery? *Techniques in Regional Anesthesia and pain Management*. 2003; & (3): 133-9.
3. Cousins MJ. Acute Pain Service. In *Acute Pain Management: Scientific Evidence*. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Second Edition. 2005;34-6.
4. Dahl JB, Møiniche S. Pre-emptive analgesia. *British Medical Bulletin* 2004; **71**: 13–27
5. Esmail F et all. Preemptive Analgesia with localLidocaine Infiltration for Single-Level Open Disc Operation. *Pakistan Journal Biological Science*. 2008; 11 (14) : 1868-71.
6. Gottschalk A, Smith D. Analgesia Preemptif new conceps acute pain management. *Am Fam Physician* 2001;63:1979-84,1985-6
7. Gottschalk A & Smith SD. New Concept in Acute Pain Therapy : Preemptive Analgesia. *American family Physician*. 2001 ; 63 (10) : pp 1979-84.
8. Kissin I. Preemptive Analgesia at the Crossroad. *Anesth Analg* 2005;100:754–6
9. Kress M., Sommer C., Neuroimmunology and Pain : Peripheral effects of Proinflammatory Cytokines, Hyperalgesia : Molecular Mechanism and Clinical Implications, vol 30, IASP Press, 2004 : 57- 67J.
10. Kress M. Role of Inflammatory Mediators and the Response of Primary Afferents.Pain An Updated Review Refresher Concil Syllabus .IASP Press, 2005.197-205.
11. Kotur PF. Epidural Analgesia – Is It The Best Method of Post Operative Analgesia?. *Indian J Anesth*. 2006 ; 50 (5) : 415.

12. Loeser JD. Desirable Characteristic for Pain Treatment Facilities: Report of the IASP taskforce. In Pain Research and Clinical Management, vol. 4. 1991, pp. 411-5.
13. Morgan GE.et al., Pain Management in Clinical Anesthesiology, 3rd edition, Lange Medical Books, New York,2002 : 309-58
14. Rang Hp. New Molecules in analgesia.Br.J. Anaesth 1995; 75:145-156. 199533. Rawal N. Postoperative Pain Management – Good Clinical Practice. 2005.
15. Rocha A., et al., Pain: current aspects on peripheral and central sensitization, Rev. Bras. Anestesiol. vol.57. 2007
16. Schug SA & Dodd P. Perioperative Analgesia. Australian Prescriber. 2004; vol 27 : 6 : pp 152 – 4.
17. Vadivelu N,Whitney Ch J, Sinatra RS. Pain Pathway and Acute Pain Processing Raymond S.Sinatra Ed.Cambridge University Press. www.cambridge.org:2009: 3-12.

# Pengelolaan nyeri pada perawatan paliatif

Mochamat

Bagian Anestesi dan Terapi Intensif FK UNDIP/Rs Dr.Kariadi Semarang

## ***Key Message***

- Nyeri adalah apa yang pasien katakan. Merupakan tanggung jawab klinisi untuk menentukan sifat dan penyebab nyeri serta memberi perawatan yang tepat
- Lakukan pendekatan secara sistematis pada pasien saat melakukan penilaian dan pengelolaan nyeri
- Berikan analgesik secara teratur sesuai indikasi dan aturan
- Gunakan terapi adjuvan sesuai tepat indikasi selama keluhan masih ada
- Tetap libatkan pasien dalam setiap tindakan pengelolaan nyeri

## **Pendahuluan**

Perawatan paliatif adalah perawatan yang diberikan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien yang memiliki penyakit serius atau mengancam jiwa, seperti kanker. Tujuan perawatan paliatif adalah untuk mencegah atau mengobati sedini mungkin, gejala dan efek samping dari penyakit dan perawatannya, di samping terkait masalah psikologis, sosial, dan spiritual. Salah satu keluhan utama pada pasien adalah masalah nyeri.

Nyeri merupakan keluhan yang dialami lebih dari separuh pasien dengan kanker stadium lanjut, AIDS, penyakit jantung, atau penyakit neurologis. Sekitar 70% pasien kanker stadium lanjut dan 65% pasien non malignansi menderita rasa nyeri. Nyeri pada kasus paliatif merupakan suatu fenomena subjektif yang kompleks dan dipengaruhi oleh faktor emosional pasien. Pengelolaan nyeri yang adekuat merupakan komponen penting di perawatan paliatif.

## **Penilaian nyeri di perawatan paliatif**

Sebagai sebuah pengalaman subjektif, tidak ada penanda (*marker*) biologis untuk mengukur intensitas rasa sakit. Pengalaman ini dipengaruhi oleh berbagai faktor fisiologis, psikologis dan lingkungan yang kompleks seperti pengalaman sebelumnya, budaya, prognosis, ketakutan dan kecemasan. Begitu pasien tiba di area bangsal, penilaian awal dilakukan dalam waktu satu jam pertama untuk segera menentukan kebutuhan perawatan yang diperlukan. Penilaian menyeluruh harus mencakup pemeriksaan keadaan umum, riwayat penyakit, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang bila perlu, serta keadaan emosional dan perilaku yang bertujuan untuk mengidentifikasi etiologi nyeri pasien dengan tepat. Laporan dari pasien sendiri (*self report*) dengan kriteria terstandar masih dipandang sebagai cara optimal untuk menilai intensitas nyeri. Beberapa pertanyaan yang bisa bermanfaat dalam menegakkan diagnosis awal dapat dilihat pada tabel 1.

Saat ini banyak tersedia skala nyeri untuk mengukur tingkat keparahan nyeri yang digunakan

sebagai penilaian sebelum dan sesudah terapi. *Visual analogue scale* merupakan skala ukur satu dimensi yang mudah diterapkan oleh klinisi. Sedangkan untuk skala yang bersifat lebih kompleks terdapat *McGill Pain Questionnaire* dan *Edmonton Symptom Assessment Scale* (lihat gambar 1). Skala ini bersifat multidimensi karena selain mengukur keparahan nyeri, alat ini juga menilai indikator lain sebagai bagian dari penilaian kualitas hidup.

Tabel 11. Pertanyaan yang Berguna saat Melakukan Penilaian

Penilaian	Pertanyaan
<b>Onset</b>	Kapan nyeri pertama kali dirasakan? Apakah sering muncul? Berapa lama nyeri dirasakan saat muncul?

**Faktor pemberat atau meringankan**

Apakah yang membuat nyeri terasa semakin parah/ringan? Apakah berkurang dengan perubahan posisi seperti berdiri, duduk, tidur, dan bergerak?

<b>Lokasi, regio, dan penjalaran</b>	Tolong tunjukkan tempat nyeri? Apakah nyeri tersebut menjalar ke bagian tubuh lain? Apakah juga dirasakan di tempat lain?
<b>Kualitas</b>	Seperti apakah rasa nyeri tersebut? Apakah anda bisa membandingkannya dengan nyeri yang pernah anda rasakan sebelumnya?
<b>Keparahan:</b>	Bagaimana anda menilai tingkat keparahan rasa nyeri anda pada skala 0 sampai 10, dimana 0 tidak ada nyeri dan 10 adalah nyeri terburuk yang bisa dibayangkan?

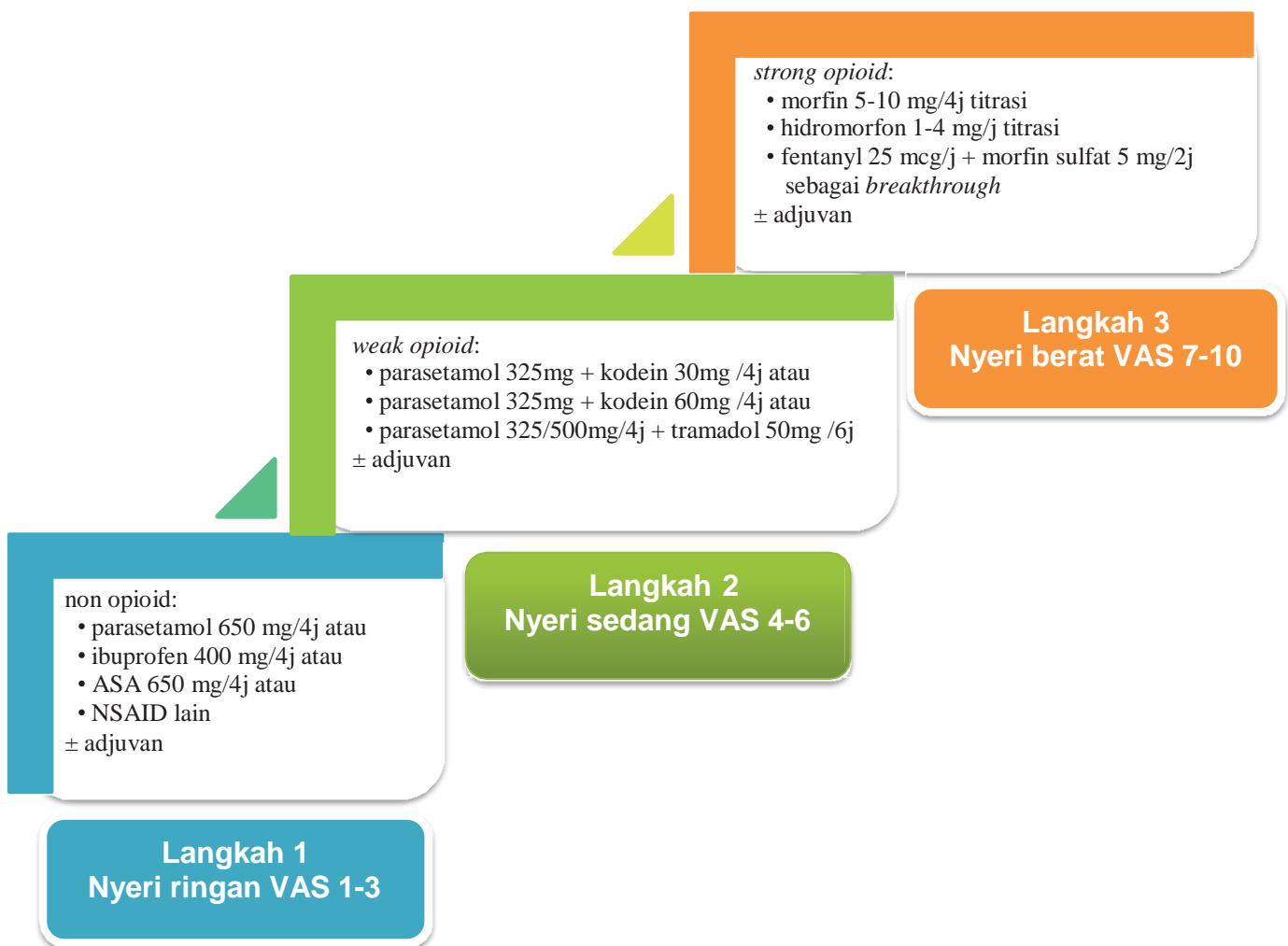
Edmonton Symptom Assessment System: Numerical Scale Regional Palliative Care Program												
Please circle the number that best describes:												
No pain	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst possible pain
Not tired	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst possible tiredness
Not nauseated	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst possible nausea
Not depressed	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst possible depression
Not anxious	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst possible anxiety
Not drowsy	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst possible drowsiness
Best appetite	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst possible appetite
Best feeling of wellbeing	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst possible feeling of wellbeing
No shortness of breath	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Worst possible shortness of breath
Other problem	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Patient's Name											Complete by (check one)	
Date											<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Caregiver <input type="checkbox"/> Caregiver assisted	

Gambar 9. Edmonton Symptom Assessment Scale

### Strategi pengelolaan nyeri

WHO telah membuat skema panduan berupa tangga analgesik (*analgesic ladder*) sebagai dasar pengelolaan nyeri. Sekitar 90% pasien mendapatkan terapi yang adekuat berdasarkan penerapan panduan tersebut. Terdapat 5 prinsip panduan untuk menerapkan konsep ini sehingga memudahkan penggunaanya, yaitu:

- ‘*By mouth*’ – sebisa mungkin diberikan dalam sediaan oral
- ‘*By the clock*’ – analgesik diberikan secara berkala dan bukan berdasarkan permintaan pasien
- ‘*By the ladder*’ – prinsip penerapan tangga analgesik harus dipatuhi
- ‘*For the individual*’ – tidak ada dosis standar, dimana terapi diberikan berdasarkan evaluasi terukur (misal VAS) yang dilaporkan pasien
- ‘*Attention to detail*’ – analgesik diresepkan dengan pengawasan pasien secara detail termasuk faktor biopsikososial yang mungkin saja berpengaruh pada keluhan nyeri



Gambar 10. Tangga Analgesik

Opioid masih merupakan obat andalan perawatan paliatif terutama pada pengelolaan nyeri sedang-berat pasien kanker, dimana morfin oral dipertimbangkan sebagai obat terpilih. Jalur pemberian serta jenis opioid harus memperimbangkan beberapa alasan agar tepat seperti: ada tidaknya keluhan disfagi, respon tubuh pasien terhadap opioid, serta dari sisi kepraktisan bila harus diberikan opioid dalam jumlah yang besar. Ketika mengubah jalur pemberian atau jenis opioid, tujuannya adalah untuk mencapai analgesia yang optimal serta menghindari dosis kurang atau toksisitas terkait overdosis.

### Langkah pertama

Non opioid digunakan sebagai analgesik pilihan pada langkah pertama tangga analgesik. Obat yang diberikan umumnya adalah parasetamol. Jika tidak efektif maka pindah menuju langkah dua. Alternatif parasetamol pada langkah pertama adalah obat anti inflamasi non steroid (NSAID). Pemilihan obat didasarkan pada perhitungan risiko/manfaat bagi masing-masing individu. NSAID lebih terpilih pada kasus nyeri tulang dan dapat digunakan sebagai terapi adjuvan pada setiap langkah tangga. Pasien yang menerima NSAID akan berisiko mendapatkan efek samping gastrointestinal. Oleh karena itu sebaiknya diberikan tambahan obat penghambat pompa proton (PPI) sekali perhari setengah jam sebelum makan pagi.

### Langkah kedua

Pada tahap ini, opioid lemah seperti kodein akan ditambahkan ke analgesik yang digunakan

pada langkah pertama. Dosis rekomendasi kodein adalah 30-60 mg/4jam sampai maksimum 240 mg/hari. Kodein mempunyai *ceiling dose* 240 mg/hari. *Ceiling dose* adalah batasan dosis dimana pemberian dosis lebih dari itu tidak akan memberikan efek analgesik tambahan namun sebaliknya dapat meningkatkan efek samping dan juga biaya pengobatan. Oleh karena itu, dalam berbagai kondisi, tidak ada manfaatnya memberikan kodein lebih dari 60 mg empat kali sehari. Mekanisme kerja kodein tergantung pada metabolisme hepatis yang akan diubah (0-15%) menjadi morfin oleh enzim CYP2D6. Sebagai alternatif dari kodein pada langkah kedua adalah dihidrokodein yang tersedia dalam bentuk lepas terkontrol, dengan dosis maksimum 120 mg /12jam. Jika nyeri tidak terkontrol dengan kodein pada dosis maksimum jangan beralih ke dihidrokodein (atau sebaliknya); pindah ke langkah ketiga dari tangga analgesik. Ekuivalensi opioid yang berguna saat mengubah jenis terapi bisa dilihat pada tabel 2.

### **Langkah ketiga**

Morfin adalah pilihan pertama untuk rasa sakit sedang sampai berat karena faktor ketersediaan, mudah didapatkan, biaya, dan banyaknya pengalaman penggunaannya. Morfin dikombinasikan dengan non-opioid yang digunakan pada langkah 2 ditambah terapi adjuvant yang sesuai indikasi. Opioid alternatif untuk nyeri sedang sampai berat adalah fentanyl dan hidromorfon.

Morfin awal mulai diberikan dalam bentuk tablet lepas normal (*normal release*). Keefektifan kerja dalam mengurangi rasa nyeri dicapai dengan pemberian secara teratur (tiap empat jam). Pada orang dewasa yang telah menerima opioid lemah pada langkah kedua tangga analgesik, pemberian morfin dimulai dari dosis 5 mg/4jam dengan penghentian pemberian opioid lemah. Pasien yang tidak mendapat terapi opioid, yang diistilahkan sebagai *opioid naive*, diberikan dosis awal 2,5-5 mg/4jam. Sedangkan pada orang tua atau pasien dengan penurunan fungsi ginjal, pemberian awal juga dengan dosis 2,5 mg/4jam. Perlu diperhatikan untuk terus membuat catatan dosis dan jenis terapi secara detail.

Dosis morfin dititrasi secara perlahan sampai memperoleh kontrol nyeri yang efektif. Tidak ada dosis maksimum untuk penggunaan morfin kecuali pasien mengeluhkan efek samping yang tidak dapat dikendalikan. Persepsi nyeri dipantau secara teratur dengan bantuan skala penilaian verbal dan jika diperlukan, dosis dapat dinaikkan 30-50% tiap 4 jam. Dikarenakan tidak ada dosis maksimum, maka dosis morfin dapat ditingkatkan selama pasien memerlukan analgesik yang lebih kuat dan masih dapat ditolerir oleh pasien. Peralihan ke bentuk sediaan morfin lepas lambat (aksi kerja lama) memerlukan dosis harian yang sama dengan morfin lepas normal untuk mendapatkan kontrol nyeri yang efektif. Sebagai contoh, pasien dengan nyeri terkontrol baik dengan menggunakan morfin lepas normal 20 mg/4jam, maka saat beralih ke morfin lepas lambat diperlukan dosis 60 mg/12jam. Pemberian opioid tentu hanya pada kasus nyeri yang memberikan respon pada opioid.

### **Hidromorfon**

Hidromorfon merupakan opioid pada langkah ketiga yang tersedia dalam bentuk sediaan durasi kerja singkat dan panjang. Obat ini dimetabolisme di hepar dan kemudian metabolitnya diekskresikan oleh ginjal. Hidromorfon lebih aman dibandingkan morfin pada

pasien dengan penurunan fungsi ginjal. Pemberian obat ini juga bisa lewat subkutan.

### **Fentanyl patch**

Fentanyl adalah opioid sintesis yang tersedia dalam bentuk *patch transdermal* (Durogesic). Dengan jalur pemberian tersebut memungkinkan pelepasan obat yang terkontrol selama 72 jam. Fentanyl transdermal bermanfaat pada pasien yang mengalami efek samping yang sudah tidak dapat ditolerir lagi akibat morfin ataupun analgesik oral lain. Meski fentanyl patch efektif dalam mengurangi nyeri kronis pada pasien paliatif, akan tetapi dosis yang tersedia kurang fleksibel dibandingkan morfin oral dan hanya bisa digunakan pada pasien dengan kebutuhan opioid yang stabil. Onset kerja fentanyl adalah 12-24 jam sehingga pasien umumnya masih memerlukan morfin, hidromorfon, atau oksikodon sebagai *breakthrough* ketika peralihan terapi dimulai.

Durasi kerja fentanyl patch sekitar 72 jam dan baik efek analgesik ataupun efek samping bisa saj berlanjut selama 12-24 jam setelah patch dilepas. Fentanyl 25 µg / jam kira-kira setara dengan morfin oral 120 mg/hari. Hal ini mungkin saja terlalu kuat untuk pasien *naive opioid* dan bisa menyebabkan toksisitas opioid. Ekuivalensi dosis opioid terhadap fentanyl patch bisa dilihat pada tabel 3.

### **Petidin**

Petidin adalah opioid sintesi dengan durasi kerja pendek (2-3 jam) dan tidak sesuai untuk menangani nyeri kronis. Metabolitnya adalah norpetidin yang diekskresikan oleh ginjal dan dapat terjadi akumulasi pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal yang menyebabkan kejang dan tremor. Perlu diperhatikan bahwa tidak ada tempat untuk penggunaan petidin dalam perawatan paliatif.

Tabel 12. Ekuivalensi Dosis Opioid

<b>Agonis opioid</b>	<b>Dosis parenteral (iv, sc, im)</b>	<b>Dosis oral</b>	<b>po:iv</b>	<b>Duarasi kerja (jam)</b>
Morfin	10 mg	30 mg	3:1	3-4
Morfin <i>long acting</i>	-	30 mg	-	12
Hydromorfon	1,5 mg	7,5 mg	5:1	2-3
Oxycodone	-	15-20 mg	.	3-5
Oxycodone <i>long acting</i>	-	20 mg	-	12
Oxymorfon	1 mg	10 mg	10:1	3-6
Oxymorfon <i>long acting</i>	-	10 mg	-	12
Kodein	-	180-200 mg	-	4
Fentanyl	0,2 mg (200 µg)	-	-	2

Tabel 13. Ekuivalensi Opioid Dengan Fentanyl Patch

<b>Analgesik Opioid</b>	<b>Dosis haria (mg/hari)</b>			
Morfin po	60-134	135-224	225-314	315-404
Morfin iv/im	10-22	23-37	38-52	53-67
Oxycodone po	30-67	67,5-112	112,5-157	157,5-202
Oxycodone iv/im	15-33	3,1-56	56,1-78	78,1-101
Kodein po	150-447	448-747	748-1047	1048-1347
Hydromorfon po	8-17	17,1-28	28,1-39	39,1-51
Hydromorfon iv	1,5-3,4	3,5-5,6	5,7-7,9	8-10
Meperidin im	75-165	166-278	279-390	391-503

## Fentanyl transdermal

Dosis rekomendasi Fentanyl transdermal			
25 µg/jam <u>(durogesic)</u>	50 µg/jam	75 mcg/jam	100 µg/jam

---

## Toleransi dan ketergantungan opioid

Pasien dan keluarga mungkin saja khawatir akan timbulnya efek kecanduan/adiksi opioid (ketergantungan psikologis) dan juga efek toleransi yaitu kehilangan keefektifan setelah penggunaan dalam jangka waktu tertentu. Walaupun hal tersebut memang berpotensi terjadi namun pemikiran ini tidak dapat dibenarkan begitu saja oleh karena pasien yang menggunakan opioid sebagai terapi nyeri kanker tidak akan menjadi kecanduan dengan cara yang sama dengan orang yang ketergantungan mengkonsumsi heroin jangka waktu lama.

Gejala penarikan (*withdrawal symptoms*) dapat dialami pasien apabila ada jadwal konsumsi obat yang terabaikan akan tetapi hal ini merupakan proses psikologis yang normal pada penggunaan opioid jangka panjang dan tidak ada kaitannya dengan kecanduan. Kebutuhan peningkatan dosis agar bisa menghilangkan nyeri biasanya berhubungan dengan perubahan proses penyakit (bukan toleransi). Pasien dan keluarga perlu diyakinkan bahwa peningkatan dosis adalah hal ini bisa terjadi.

### ***Breakthrough pain (BTP)***

*Breakthrough pain* peningkatan nyeri secara tiba-tiba pada pasien yang sudah mempunyai nyeri kronis. BTP mempunyai sifat berupa onset cepat (kurang 3 menit) dimana terjadi kurang lebih 4 episode serangan dalam sehari. Hal ini dapat terjadi selama proses titrasi dosis analgesik ataupun juga saat nyeri sebenarnya sudah terkontrol dengan baik dengan morfin lepas lambat. Pada kasus tersebut dipelukan *rescue doses* berupa morfin lepas normal. Alternatif lain adalah dengan fentanyl sublingal dan fentanyl spray. Namun ketersediannya terbatas di negara Eropa dan Amerika. Saat *rescue dose* diberikan, maka pemberian obat selanjutnya tetap diberikan sesuai jadwal.

## Pengelolaan efek samping opioid

### Konstipasi

Pemberian opioid sering menyebabkan konstipasi. Untuk mengatasi kondisi ini, direkomendasikan pemberian secara teratur laksatif/pencahar segera setelah terapi opioid mulai diberikan. *Coloxyl with Senna* adalah salah satu stimulan laksatif yang juga berfungsi sebagai pelembut fecal. *Movicol™* juga berguna pada kasus konstipasi karena opioid. Pemberian dosis laksatif dilakukan dengan titrasi untuk menjaga pola pergerakan usus pasien.

### Mual dan muntah

Sekitar dua pertiga pasien mengalami mual dan/atau muntah saat awal terapi dengan morfin. Keluhan ini biasanya baru sembuh dalam beberapa hari namun dapat dikurangi dengan pemberian anti emetik di dalam minggu pertama pengobatan. Jika keluhan masih berlanjut, maka kemungkinan adanya efek dari kombinasi obat atau dapat juga karena proses patologis. Beberapa obat anti emetik yang dapat diberikan diantaranya:

- a) Haloperidol 0,5-1,5 mg pada malam hari merupakan pilihan pertama.
- b) Metoklopramid sangat berguna pada kasus dimana lambung yang statis merupakan faktor penyebab. Dosis diberikan mulai 10mg 3-4 kali/hari dan dapat ditingkatkan bila perlu. Pemberian hanya untuk jangka pendek < 2 minggu. Pada kasus kolik intestinal seperti obstruksi usus, pemberian metoklopramid dihindari karena dapat meningkatnya nyeri.

#### Fungsi kognitif

Pemberian morfin dengan dosis yang stabil dapat menimbulkan efek pada fungsi kognitif walaupun minimal. Pasien yang baru memulai terapi morfin atau yang pemberian dosisnya ditingkatkan harus diperingatkan bahwa dapat timbul perasaan mengantuk. Pasien tersebut sebaiknya menghindari aktifitas mengemudi pada minggu pertama terapi.

#### Toksisitas opioid

Gejala dan tanda klasik toksisitas opioid adalah miosis pupil(*pinpoint*), halusinasi, pusing, muntah, depresi napas, penurunan kesadaran, serta *myoclonic jerks*. Hal ini dapat terjadi akibat:

- a) Dosis yang ditingkatkan terlalu cepat
- b) Adanya gangguan fungsi ginjal
- c) Pemberian dosis tinggi opioid untuk mendapatkan efek terapi pada pasien yang tidak memberikan respon pada dosis normal.
- d) Kasus dimana pasien baru saja menerima terapi adjuvan pereda nyeri paska kemoterapi atau radioterapi, kemudian dosis morfin tidak dikurangi

Apabila terjadi toksisitas maka pemberian opioid dihentikan kemudian satu atau lebih dosis reguler dari jadwal selanjutnya bisa diabaikan. Jika tanda toksisitas opioid telah mereda, opioid dapat mulai kembali diberikan dengan dosis lebih rendah atau juga diberikan opioid alternatif dengan dosis setara yang lebih rendah. Bila terapi menggunakan morfin sedangkan pasien terdapat gangguan fungsi ginjal ringan, maka hentikan penggunaan morfin lepas lambat (*slow release*), kemudian jika gejala dan tanda toksisitas berkurang, berikan morfin lepas normal (*normal release*) dengan interval yang lebih lama dari empat jam. Toksisitas morfin dapat diturunkan lebih cepat bila kebutuhan cairan tubuh pasien tercukupi.

Depresi napas serius hampir tidak akan terjadi kecuali pasien mendapatkan dosis morfin yang sangat tinggi. Apabila mengancam jiwa, antagonis opioid nalokson dapat diberikan dengan dosis 20 µg setiap 2 menit sampai laju pernapasan kembali normal. Nalokson bekerja secara singkat sehingga penting untuk tetap mengawasi pasien dan jika diperlukan, berikan dosis lanjutan setiap 30-60 menit. Pemberian nalokson bisa berakibat meningkatnya nyeri pasien.

Akan tetapi bila nalokson diberikan secara titrasi dengan cara melarutkan 0,4 mg/ml nalokson dengan 9 ml normal salin sambil mengawasi laju pernapasan dan tingkat kesadaran pasien, maka krisis nyeri akut dapat dihindari.

### Terapi adjuvan

Istilah terapi adjuvan dijelaskan sebagai obat apa pun yang manfaat primernya bukan untuk menghilangkan nyeri, terapi dapat bersifat analgesik pada kondisi nyeri tertentu. Meski bisa digunakan sebagai terapi tunggal, umumnya obat adjuvan diberikan secara bersamaan dengan analgesik (parasetamol, NSAID) dalam pengelolaan nyeri di perawatan paliatif. Terkadang digunakan juga istilah “ko-analgesik”. Terapi adjuvan diberikan atas indikasi spesifik pada tahap apapun dari tangga analgesik yang bertujuan untuk mengurangi nyeri dan keluhan lain pada perawatan paliatif. Termasuk didalamnya adalah radioterapi, kemoterapi, dan berbagai obat sesuai indikasi.

### Nyeri neropatik

Efektifitas opioid kurang optimal pada beberapa kasus nyeri neuropatik sehingga memerlukan kombinasi dengan obat adjuvan. Yang paling umum digunakan adalah anti depresan trisiklik (TCA) dan obat anti epilepsi. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua kelas obat tersebut baik dalam efektifitas ataupun insidensi efek samping yang timbul. Obat terapi adjuvan untuk nyeri neuropatik dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 14. Terapi Adjuvan

Klasifikasi	Jenis obat	dosis
<b>Anti depresan trisiklik</b>	Amitriptilin	10-50 mg sekali sebelum tidur
	Nortriptilin	25-50 mg sekali sebelum tidur
<b>Anti konvulsan</b>	Sodium valproat	200-500 mg(awal) sampai 1 gr/24jam
	Gabapentin	300-600 mg/12 jam, sampai 3gr/hari
<b>Anti aritmia</b>	Pregabalin	75-150 mg/12jam, sampai 2-3gr/hari
	Klonazepam	0,5-2 mg/hari sebelum tidur
<b>Anti aritmia</b>	Karbamazepin	100-200 mg/12jam
	Mexilitin	150-600 mg dibagi dalam 3 dosis/hari

### Kortikosteroid

Kortikosteroid bermanfaat pada beberapa jenis nyeri kanker. Kortikosteroid mengurangi edema, inflamasi, tekanan yang terkait karena adanya tumor, dengan cara menghambat produksi prostaglandin. Selain itu kortikosteroid dapat meningkatkan *mood*, nafsu makan serta keadaan umum kondisi pasien. Pemberian kortikosteroid sebaiknya tidak diberikan dalam jangka waktu yang lama. Evaluasi terapi setelah satu atau dua minggu dan kurangi atau hentikan apabila efeknya tidak signifikan. Prednison 10-20 mg/hari dapat bermanfaat untuk meningkatkan nafsu makan meski bukti pendukungnya masih sedikit. Metilprednisolon cenderung dipilih dibandingkan deksametason di beberapa pusat kesehatan dikarenakan insidensi efek sampingnya lebih rendah. Beberapa indikasi penggunaan kortikosteroid sebagai terapi adjuvan dapat dilihat pada tabel 5.

**Dosis ekuivalen: Dexamethasone 0.75mg**  
= Prednisone 5mg  
= Methylprednisolone 4mg

Tabel 15. Indikasi Penggunaan Kortikosteroid sebagai Terapi Aduvan

Indikasi	Dosis deksametason	
<b>Kondisi keadaan umum</b>	Merangsang nafsu makan	2-4 mg /hari
	Anti emetik	2-4 mg /hari
<b>Neurologis</b>	Peningkatan tekanan intra kranial	Sampai 16 mg/hari
	Tumor otak	Sampai 16 mg/hari
	Kompreksi medulla spinalis	Sampai 16 mg/hari
<b>Infiltrasi jaringan lunak</b>	Infiltrasi atau kompreksi saraf	4-8 mg/hari
	Tumor kepala dan leher	4-8 mg/hari
	Tumor abdomen dan pelvis	4-8 mg/hari

### Terapi intervensi

Tangga analgesik WHO, yang dengan penekanan pada lima prinsip penerapannya, telah membentuk kerangka kerja yang berguna untuk pengelolaan farmakologis awal pasien nyeri. Namun sekitar 10-20% pasien kurang memberikan respon terhadap opioid, atau pasien mengalami efek samping yang tidak dapat ditolerir. Pada kasus tersebut, terapi dengan prosedur invasif dapat bermanfaat. Prosedur ini akan mengganggu sinyal nyeri di sepanjang jalur saraf dari perifer menuju otak. Beberapa prosedur yang terkadang dilakukan diantaranya: blok saraf interkostal, blok pleksus siliakus (kanker pankreas), blok spinal saddle (kanker rektal). Perlu diketahui bahwa semua prosedur intervensi yang dirancang untuk meringankan nyeri tersebut mengandung risiko dan harus dipertimbangkan potensi manfaat-rugi pada tiap kasus pasien. Secara keseluruhan, 8% pasien dengan nyeri kanker mungkin membutuhkan blok saraf, 3% blok neurootik, dan 3% teknik blok neuroaksial.

### Pengelolaan nyeri refraktor

Nyeri refraktor adalah nyeri yang sulit disembuhkan dimana tidak memberikan respon terhadap eskalasi dosis opioid. Kondisi seperti ini dapat dikaterogikan sebagai kedaruratan dalam perawatan paliatif. Diperlukan penilaian ulang riwayat nyeri dengan melihat juga berbagai faktor termasuk stres psikologis. Nyeri yang tidak terkontrol dapat disebabkan beberapa hal, misalnya:

- nyeri neuropatik yang tidak terkontrol
- hiperalgesia akibat opioid, dimana neuron menjadi peka terhadap opioid dan obat ini kemudian menimbulkan sinyal nyeri (pro-nosisepsi) dan mengirimkan sebagai rasa nyeri.

Pada kasus seperti ini bisa menggunakan kombinasi 3 jenis obat (*triple agent regimen*) dengan NMDA inhibitor (ketamin), opioid, dan obat anti inflamasi. Ada dua tipe jenis kombinasi yaitu "KOK" dan "KOD".

"KOK" :

- ketamin dosis awal 100mg/24jam dinaikkan sesuai kebutuhan sampai maksimal 500 mg/24jam
- Opioid yang diberikan dengan penurunan dosis sebesar 25-50%. Opioid dan ketamin bisa dikombinasikan dalam satu pompa syring.
- Ketorolac 10-30 mg/8jam selama 5 hari

Kombinasi KOD sama dengan KOK hanya saja ketorolac diganti dengan deksametason 4-16 mg/24 jam.

## Terapi non farmakologis

Terapi non farmakologis merupakan pendekatan non medikamentosa yang diberikan untuk menghilangkan nyeri menggunakan berbagai modalitas yang dapat bermanfaat untuk mengurangi keluhan pasien. Terapi ini bisa meningkatkan kualitas hidup pasien yang berada dalam perawatan paliatif. Modalitas terapi meliputi intervensi fisik, psikologis, dan sosial, serta berbagai teknik pengobatan tambahan. Pedoman WHO menyebutkan bahwa kombinasi modalitas obat dan non-obat untuk nyeri pada pasien kanker merupakan salah satu standar pengelolaan. Beberapa penelitian tentang terapi non farmakologis untuk nyeri kanker dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 16. Terapi Nyeri Non Farmakologis

Peneliti, tahun	Desain penelitian	Jenis terapi	Ringkasan hasil penelitian
<b>Bennett 2009</b>	<i>Systematic review</i>	Edukasi pasien	Intervensi melalui edukasi dapat memiliki dampak sederhana namun signifikan secara klinis terhadap rasa nyeri, yang serupa besarnya dengan yang dicapai oleh beberapa analgesik
<b>Marques 2015</b>	<i>Systematic review</i>	Edukasi pasien	Edukasi bisa menjadi modalitas
<b>Loh 2015</b>	<i>Retrospective cohort study</i>		

TENS (*transcutaneous electrical nerve stimulation*) penting untuk pengurangan intensitas nyeri TENS memberikan manfaat tambahan untuk pengobatan nyeri kanker

**Alimi 2003**                    *Randomized Controlled Trial*

Akupuntur	Terlihat penurunan intesitasi nyeri berdasarkan skor VAS setelah dilakukan akupuntur aurikuler pada pasien kanker
<b>Ji 2010</b>	<i>Systematic review</i> Refleksi
<b>Ernst 2009</b>	<i>Systematic review</i> Pijat

## Referensi

1. Colvin L, Forbes K, Fallon M. Difficult pain. *BMJ*. 2006 May 6;332(7549):1081–3.
2. World Health Organization, editor. *Cancer pain relief*. 1st impr., repr. Geneva: WHO; 1987. 74 p.
3. Pereira J, Lawlor P, Vigano A, Dorgan M, Bruera E. Equianalgesic Dose Ratios for Opioids: A Critical Review and Proposals for Long-Term Dosing. *J Pain Symptom Manage*. 2001 Aug 1;22(2):672–87.
4. Rod MacLeod CM, Tom Swire. *Pain Control in Palliative Care*. Hammond Care. 2014
5. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant Analgesics in Cancer Pain Management. *The Oncologist*. 2004 Sep 1;9(5):571–91.
6. Scott-Warren J, Bhaskar A. Cancer pain management: Part II: Interventional techniques. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2015 Apr 1;15(2):68–72.
7. Menefee LA, Monti DA. Nonpharmacologic and Complementary Approaches to Cancer Pain Management. *J Am Osteopath Assoc*. 2005 Nov 1;105(suppl\_5):S15–20.