

TINJAUAN PUSTAKA

PENATALAKSANAAN PALIATIF PASIEN DENGAN NYERI KANKER

Mahmud, Calcarina Fitriani Retno Wisudarti, Achmad Fauzani Nugraha*

Konsultan Anestesiologi dan Terapi Intensif FK UGM / RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

**Peserta PPDS I Anestesiologi dan Terapi Intensif FK UGM / RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta*

ABSTRAK

Kanker masih merupakan penyebab utama kematian dan kesakitan di seluruh dunia. Penatalaksanaan paliatif berperan secara efektif dalam mengontrol gejala dan meningkatkan kualitas hidup pasien dengan penyakit progresif serta keluarganya. Penatalaksanaan paliatif merupakan multidisiplin spesialisasi yang diantaranya berperan dalam penanganan nyeri kanker. Beberapa studi menunjukkan peningkatan survival pasien kanker dengan kontrol nyeri yang agresif. Nyeri pada kanker bisa karena nyeri visceral, nyeri somatik, dan nyeri neuropatik. Berbagai modalitas digunakan untuk intervensi nyeri pada pasien kanker, misal farmakologi, epidural maupun tindakan intervensi yang lain.

Kata Kunci : *terapi, paliatif, nyeri, kanker,*

ABSTRACT

Cancer is still the leading cause of death and sickness worldwide. Palliative management plays an effective role in controlling symptoms and improving the quality of life of patients with progressive disease and their families. Palliative management is a multidisciplinary specialty that includes a role in the management of cancer pain. Several studies have shown increased survival of cancer patients with aggressive pain control. Pain in cancer can be due to visceral pain, somatic pain, and neuropathic pain. Various modalities are used for pain intervention in cancer patients, eg pharmacology, epidural or other intervention methods.

Keywords : *therapy, palliative, pain, cancer*

A. PENDAHULUAN

Di era kedokteran modern seperti saat ini kanker masih merupakan penyebab utama kematian dan kesakitan di seluruh dunia. Nyeri kanker merupakan hal umum dan hampir sinonim dengan kondisi malignansi yang sudah lanjut, berdasarkan hasil survey terakhir, didapatkan 50-70% pasien kanker dengan keluhan nyeri hampir 90% nya merupakan pasien dengan metastasis yang sudah lanjut¹.

Penanganan nyeri kanker yang tidak adekuat bisa menjadi penyebab rintangan dalam melawan penyakit ini seperti kurangnya kepatuhan pasien mengikuti rencana pengobatan dengan regimen

kemoterapi, kurangnya status nutrisi, kurangnya mobilitas, dan gangguan psikologis berupa keputusasaan. Beberapa studi menunjukkan peningkatan *survival* pasien kanker dengan kontrol nyeri yang agresif¹.

Penatalaksanaan paliatif berperan secara efektif dalam mengontrol gejala dan meningkatkan kualitas hidup pasien dengan penyakit progresif serta keluarganya. Gejala yang tidak terkontrol dan *disteress* keluarga disaat progresifitas penyakit memberat akan menghambat kualitas hidup pasien. Penatalaksanaan paliatif merupakan multidisiplin spesialisasi yang diantaranya berperan dalam penanganan nyeri

kanker.¹ Ahli anestesi berperan besar dalam penatalaksanaan paliatif berkaitan dengan nyeri kanker, khususnya pada terapi ntervensi nyeri².

B. TINJAUAN PUSTAKA

1. Mekanisme Nyeri Kanker

Nyeri kanker sering disebut sebagai nyeri “mixed mechanism”, sehingga tidak mudah untuk diklasifikasikan secara jelas dan dibedakan

berdasarkan etiologi atau mekanisme. *Mixed mechanism* merupakan hal mendasar dari nyeri kanker yang dapat dinilai dari beberapa karakteristik yang unik. Nyeri kanker jarang bisa diklasifikasikan dan diobati sebagai nyeri kanker murni atau neuropatik atau nosiseptik. ¹ Meskipun demikian beberapa ahli coba mengklasifikasikan nyeri kanker atas dasar etiologi, patofisiologi, lokasi, temporal, dan derajat nyerinya seperti pada tabel 1³.

Tabel 1. Skema klasifikasi nyeri kanker. ³

Etiologic classification	Primarily caused by cancer Treatment of malignancy Debility Concurrent pathology
Pathophysiologic classification	Nociceptive (somatic, visceral) Neuropathic Mixed pathophysiologic Psychogenic
Location of cancer pain syndromes	Head and neck pain Chest wall syndromes Vertebral and radicular pain Abdominal or pelvic pain Extremity pain (e.g., brachial plexopathy or bony spread)
Temporal classification	Acute Breakthrough Chronic
Severity-based classification	Mild Moderate Severe

Nyeri kanker umumnya diakibatkan oleh infiltrasi sel tumor pada struktur yang sensitif dengan nyeri seperti tulang, jaringan lunak, serabut saraf, organ dalam, dan pembuluh darah. Nyeri juga dapat diakibatkan oleh terapi pembedahan, kemoterapi, atau radioterapi. Meskipun penyebab nyeri kanker dan tipenya bervariasi, mekanisme yang mendasarinya telah dipahami sebagai fenomena neurofisiologik dan neurofarmakologik yang kompleks. (eds. Sykes et al, 2008) Dua golongan nyeri kanker dipaparkan sebagai nyeri nosiseptif, terdiri dari nyeri somatik dan nyeri viseral, dan nyeri neuropatik. Pengetahuan akan tipe nyeri kanker penting dalam penatalaksanaan nyeri kanker yang adekuat⁴.

a. Neurofisiologi Nyeri Kanker

Terdapat beberapa reseptor yang sensitif terhadap stimuli noksius. Nosiseptor ini adalah saraf aferen primer dengan ujung periferinya berespon terhadap berbagai stimuli noksius. Nosiseptor ini memiliki dua fungsi yaitu transduksi dan transmisi. Beberapa faktor kimiawi, mekanik dan termal dapat mengaktivasi reseptor, mengakibatkan impuls saraf

elektrokimiawi pada aferen primer. Informasi ini selanjutnya dikodekan dalam frekuensi impuls yang ditransmisi menuju sistem saraf pusat, dimana persepsi nyeri terjadi. ⁴

Baik nosiseptor bermielin ataupun tidak bermielin menyampaikan sensasi nyeri ke sistem saraf pusat. Nosiseptor bermielin berespon terhadap stimuli mekanik secara khusus dan dengan konduksi yang cepat melalui serabut saraf A-delta, menyebabkan sensasi nyeri tajam. Nosiseptor tak bermielin adalah serabut saraf polimodal, berespon terhadap stimuli mekanik, termal dan kimiawi, dengan penghantaran konduksi yang lebih lambat melalui serabut C dan sifat nyerinya tumpul dan rasa terbakar. Infiltrasi dan kompresi tumor dapat menyebabkan aktivasi nosiseptor baik secara mekanik maupun kimiawi^{4,5}.

b. Nyeri Kanker Somatik

Nyeri kanker somatik dapat disebabkan oleh invasi neoplastik pada tulang, sendi, otot dan jaringan penyambung. Massa tumor

menghasilkan dan menstimulasi mediator inflamatorik lokal, yang menyebabkan stimulasi nosiseptor perifer yang terus berlangsung. Sumber nyeri kanker somatik yang lain yaitu fraktur tulang, spasme otot sekitar area tumor, nyeri insisi setelah pembedahan, dan sindrom nyeri akibat radio/kemoterapi. Sindroma nyeri somatik yang paling banyak adalah akibat invasi sel tumor pada tulang. Nyeri tulang bisa bersifat akut, kronik atau insidentil. Sifatnya terlokalisasi dengan jelas, intermitten atau konstan dan dideskripsikan sebagai nyeri berdenyut-denyut, tercabik, seperti digerogeti, menyebabkan reaksi lokal, dan diperberat oleh gerakan atau beban^{4,5}.

c. Nyeri Kanker Viseral

Beberapa karakteristik klinik khas untuk nyeri viseral. Beberapa organ dalam kurang sensitif terhadap nyeri. Organ padat seperti paru, hati, dan parenkim ginjal tidak sensitif, meski terjadi destruksi besar-besaran oleh proses keganasan dan nyeri terasa hanya jika kapsular atau struktur dekat kapsul terlibat. Organ berlubang dengan mukosa serosa seperti kolon sangat sensitif dengan distensi lumen dan inflamasi namun tidak terhadap pembakaran atau pemotongan. Nyeri akibat distensi kolon lebih bergantung pada tekanan daripada volume. Diketahui bahwa tekanan intralumen dalam kolon yang dibutuhkan untuk menimbulkan sensasi nyeri adalah 40-50 mm Hg. Sehingga tumor dapat terus berkembang tanpa terdeteksi dan menyebabkan nyeri hanya pada stadium terjadinya obstruksi komplis dan terjadi peningkatan tekanan intrakolonik. Nyeri viseral bersifat difus dan sulit dilokalisir, dan kadang dialihkan oleh nyeri struktur nonviseral yang lain, sehingga sumber nyeri sebenarnya sulit dijelaskan. Nyeri viseral kadang disalah artikan sebagai nyeri kutaneus. Nyeri bahu, dihasilkan oleh iritasi diafragma akibat penyakit pada pleura, adalah contoh nyeri alih kutaneus dari nyeri viseral. Nyeri viseral kadang disertai refleks otonom seperti mual. Nyeri viseral dimediasi oleh nosiseptor tersendiri pada sistem

kardiovaskular, respirasi, gastrointestinal, dan urogenitalia, yang dideskripsikan sebagai nyeri yang dalam, menekan, kolik, dan diteruskan ke daerah kutaneus yang nyeri. Nyeri alih ini dianggap sehubungan dengan fakta bahwa struktur somatik dan viseral memiliki innervasi ganda dengan serabut saraf yang umum. Serabut saraf ini bertemu pada kornu dorsalis medulla spinalis^{3,4}

d. Nyeri Kanker Neuropatik

Nyeri neuropatik dihasilkan oleh kerusakan atau inflamasi sistem saraf, baik perifer maupun sentral. Nyeri neuropatik dicirikan oleh nyeri seperti terbakar dengan rasa tertusuk-tusuk yang intermitten, hiperalgesia dan allodinia. Hubungan antara mekanisme dan gejala klinis agak kompleks. Mekanisme yang mendasari mungkin berbeda untuk beberapa simptom, sementara beberapa mekanisme bisa memperlihatkan gejala klinis yang berbeda^{4,5}.

Sindroma nyeri neurologis yang berhubungan dengan tumor antara lain :

1. Nyeri akibat infiltrasi tumor pada tulang. Metastase pada basis tengkorak sering didapatkan pada pasien tumor nasofaring. Nyeri adalah keluhan awal dan tanda-tanda neurologis dapat muncul dalam beberapa minggu atau bulan. Sindroma foramen jugular berhubungan dengan nyeri occipital yang diteruskan ke verteks kepala dan bahu ipsilaterl serta lengan dan diperberat oleh gerakan kepala. Gejala klinis bervariasi sesuai saraf kranialis yang terlibat antara lain suara serak, disartria, disfagia, kelemahan leher dan bahu, serta ptosis. Metastase pada klivus ditandai dengan nyeri kepala verteks yang diperberat fleksi leher. Metastase sinus sphenoid dicirikan oleh nyeri kepala bifrontal dan nyeri retro-orbital intermitten. Fraktur prosessus odontoid dengan kanker biasanya ditemukan akibat destruksi atlas. Biasanya, pasien mengeluh nyeri leher berat dan kekakuan tanpa tanda-tanda kompresi epidural. Nyeri

biasanya merambat melalui aspek posterior tengkorak ke verteks dan diperberat dengan gerakan leher, khususnya fleksi leher. Jika tidak terdiagnosa lebih awal, kerusakan saraf irreversibel dapat terjadi dan pasien bisa mengalami paraplegia dan quadriplegia^{3,6}.

2. Nyeri akibat infiltrasi tumor pada saraf. Nyeri akibat infiltrasi tumor ke saraf, pleksus dan meninges bisa disebabkan oleh infiltrasi langsung pada saraf, kompresi atau fraktur metastatik struktur tulang ke saraf atau akar saraf. Saraf perifer sering diinfiltrasi oleh tumor yang mengenai interkostal, paravertebral, atau rongga retroperitoneal. Didapatkan nyeri terbakar dengan dyesthesia pada daerah yang hilang sensoriknya. Nyeri bersifat radikular dan cenderung unilateral. Sindroma pancoast merupakan contoh infiltrasi tumor pada pleksus brachial dan sering didapatkan pada pasien kanker payudara, limfoma, dan kanker paru. Nyeri dirasakan di daerah bahu dan daerah paraspinial. Lima puluh persen pasien dengan sindroma Pancoast mengalami kompresi epidural dalam perkembangan penyakitnya. Pleksopati lumbosakral akibat tumor pelvik menyebabkan kelemahan tungkai dan penurunan mobilitas^{3,6}.

A. PENATALAKSANAAN NYERI KANKER

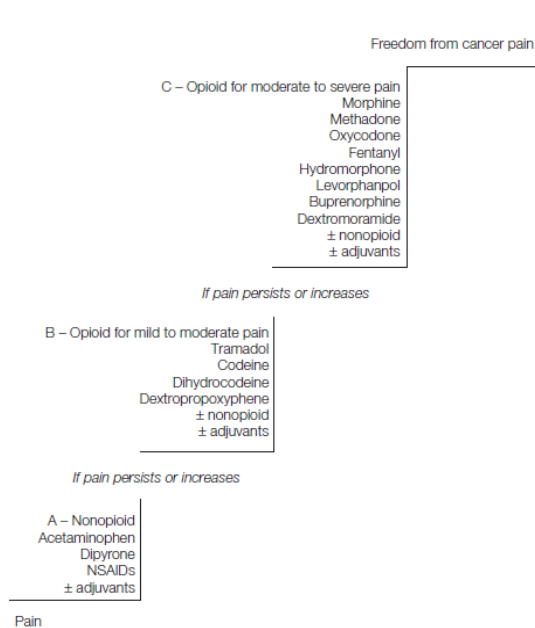
a. Terapi Farmakologik

Pada tahun 1986, Badan Kesehatan Sedunia (WHO) mengembangkan model konseptual 3-langkah untuk memandu penatalaksanaan nyeri. Model ini memberikan pendekatan yang telah teruji dan sederhana untuk seleksi yang rasional dalam pemberian dan titrasi analgesik, seperti pada gambar 2. Saat ini, terdapat konsensus yang menyeluruh mengenai penggunaan terapi medis dengan model ini untuk seluruh nyeri. Bergantung pada beratnya nyeri, pemberian terapi dimulai sesuai tingkatan nyeri. Untuk nyeri ringan (sesuai skala analog numerik 1-3/10) dimulai pada langkah 1. Untuk nyeri sedang (4-6/10), dimulai pada langkah

ke-2. Hal ini dicirikan oleh nyeri yang mempengaruhi konsentrasi dan waktu tidur. Untuk nyeri berat, berupa nyeri yang mempengaruhi seluruh aspek dari kehidupan, termasuk fungsi sosial (7-10/10), dimulai pada langkah ke-3. Tidak perlu untuk melalui semua langkah secara bertahap, pasien dengan nyeri berat mungkin bisa langsung mendapat terapi opioid langkah ke-3 segera mungkin⁴.

Penanganan yang efektif membutuhkan pengetahuan yang jelas mengenai farmakologi, akibat yang mungkin ditimbulkan, dan efek yang tidak diinginkan sehubungan dengan analgesik yang diberikan, dan bagaimana efek ini berbeda dari satu pasien ke pasien lain. Lima konsep penting dari pendekatan WHO untuk terapi obat pada pasien nyeri kanker⁴ :

- *By the mouth.*
- *By the clock.*
- *By the ladder.*
- *For the individual.*
- *With attention to detail.*



Gambar 2. *Three-Step Analgesic Ladder* oleh *World Health Organization*.⁴

1. Analgesik Langkah ke-1

Analgesik pada langkah ke 1 memiliki "ceiling effect" terhadap efek analgesia mereka (dosis maksimum yang terlampaui menyebabkan hilangnya efek analgesia yang diharapkan).

Asetaminofen. Asetaminofen adalah analgesik langkah ke-1 yang efektif. Asetaminofen juga analgesik tambahan yang sangat berguna pada berbagai keadaan, termasuk sakit kepala. Asetaminofen merupakan analgesik dan antipiretik poten namun tidak memiliki sifat anti inflamasi yang signifikan. Tempat dan mekanisme kerjanya masih belum jelas namun dianggap memiliki efek sentral. Dosis kronik > 4.0 g/24 jam atau dosis akut 6.0 g/24 jam tidak direkomendasikan sebab bersifat hepatotoksik. Penyakit hepar atau pengguna alkohol berat meningkatkan resiko lebih lanjut.¹² Flower dan Vane pertama mempostulasikan bahwa parasetamol memiliki mekanisme kerja sentral. Besarnya sensitivitas sel-sel yang mengandung COX-3 terhadap parasetamol dianggap sebagai indikasi bahwa target kerja parasetamol adalah pada COX-3. COX-3 pada manusia terdiri dari 633 asam amino. Cyclooxygenase-3 (COX-3) adalah varian COX-1. Ekspresi mRNA COX-3 didapatkan terutama pada hypothalamus, pituitary, dan pleksus koroid, tempat yang merupakan target kerja parasetamol. Parasetamol memiliki efek dominan pada sistem saraf pusat karena kadar peroksida dan asam arakhidonik pada otak lebih rendah dibanding pada daerah perifer yang mengalami inflamasi⁴.

Obat-obat anti-inflamasi non steroid (AINS, termasuk aspirin) adalah analgesik langkah ke-1 yang efektif. Obat-obat AINS bekerja, pada suatu bagian menghambat siklo-oksigenase, enzim yang mengubah asam arakhidonik menjadi prostaglandin. Prostaglandin adalah lipid pro-inflamatorik yang terbentuk dari asam arakhidonik oleh kerja enzim cyclooxygenase (COX) dan produk sintetase akhir lain. Prostaglandin terlibat pada sensitisasi dan/atau eksitasi langsung nosiseptor dengan melekat pada beberapa reseptor prostanooid yang diekspresikan oleh nosiseptor. Dua bentuk COX terlibat pada sintesis prostaglandin, yaitu COX 1 yang diekspresikan oleh kebanyakan jaringan, dan COX 2 yang diekspresikan hanya pada kondisi inflamasi. Sel-sel kanker dan makrofage akibat

tumor memperlihatkan level COX 2 yang tinggi, menyebabkan produksi prostaglandin yang tinggi pula. Masalah pada penggunaan inhibitor COX 1 dan COX 2 pada terapi nyeri kanker yaitu bahwa COX 1 menjaga mukosa normal gaster dan dengan menginhibisinya (misal: aspirin dan ibuprofen yang menginhibisi keduanya) menyebabkan perdarahan dan ulkus. Inhibitor selektif COX 2 sebaliknya, tidak menyebabkan komplikasi GI. COX 2 berkaitan dengan angiogenesis dan pertumbuhan tumor, sehingga penggunaan inhibitor COX 2 dalam nyeri kanker bisa memperlambat progresi kanker. Sifat antagonis COX 2 tampaknya menjanjikan dalam mengurangi nyeri kanker, meski penelitian lebih lanjut dibutuhkan dalam melihat kerja COX 2 pada berbagai macam kanker. Namun, penelitian terkini mengatakan bahwa efek protrombotik yang dimiliki inhibitor COX2 bisa meningkatkan resiko MI, stroke, dan klaudikasio pada pasien dengan penyakit kardiovaskuler. Tampaknya efek ini berhubungan dengan lama penggunaan dan dosis yang diberikan. Dengan inhibisi cyclooxygenase, gastropati, gagal ginjal, dan penghambatan agregasi platelet dapat terjadi, tidak tergantung rute pemberiannya, dengan medikasi nonselektif apapun. Meski demikian, beberapa obat seperti ibuprofen, nabometon, dan yang lain-lain tampaknya relatif lebih aman. Obat sitoproteksi gaster seperti misoprostol atau PPI mungkin perlu pada pasien dengan faktor resiko riwayat perdarahan atau ulkus pada gaster, mual/muntah, habisnya protein tubuh, kaheksia, dan untuk pasien usia tua. Untuk meminimalkan resiko gagal ginjal, termasuk nekrosis papiler, pastikan hidrasi yang adekuat dan produksi urine yang cukup pada pasien dengan obat AINS. Medikasi nonselektif adalah kontraindikasi relatif pada pasien dengan insufisiensi ginjal. Jika ada masalah perdarahan, atau fungsi koagulasi atau platelet terganggu maka obat AINS menjadi kontraindikasi. Inhibitor selektif COX-2 yang baru mengurangi toksisitas ini dan mungkin diindikasikan pada pasien dengan resiko tinggi⁴.

2. Analgesik Langkah ke-2 dan ke-3

Analgesik langkah ke-2 dan ke-3 melibatkan penggunaan opioid.

- **Farmakologi Opioid.** Opioid, kodein, hidrokodon, hidromorfon, morfin, oksikodon, dll, semuanya memiliki farmakologi dan farmakologi yang nyaris sama. Obat-obat ini mencapai konsentrasi puncak dalam plasma kurang lebih 60-90 menit setelah pemberian oral (termasuk peroral) atau rektal, dan 30 menit setelah pemberian subkutan atau injeksi intramuskular. Injeksi intravena mencapai Cmax segera namun efek puncaknya agak lambat dan bervariasi berdasarkan opioidnya, butuh waktu 10-20 menit dengan morfin. Telah diketahui secara umum bahwa efek analgesik dan sedasi adalah konstan pada waktu yang sama. Mereka tereliminasi dari tubuh secara langsung dan jalurnya telah diketahui, sesuai dengan dosinya. Hati yang pertama mengkonjugasikan mereka. Kemudian ginjal mengekskresikan 90%-95% metabolit mereka. Jalur metabolit mereka tidak mengalami saturasi. Setiap metabolit opioid memiliki waktu paruh ($t_{1/2}$) yang bergantung pada bersihan ginjal. Jika bersihan ginjal normal, maka kodein, hidrokodon, hidromorfon, morfin, oksikodon dan metabolit mereka memiliki waktu paruh efektif sekitar 3-4 jam. Jika dosis diulangi, konsentrasi plasma mereka mendekati "steady state" setelah 4 hingga 5 jam. Oleh karena itu, konsentrasi plasma "steady state" biasanya dicapai dalam sehari^{3,4}.
- **Dosis oral rutin-sediaan opioid lepas-segera.** Jika opioid oral lepas-segera dipilih dan nyeri masih terus berlangsung, atau hampir tiap saat, beri sediaan obat q 4 h. Kontrol nyeri terbaik mungkin tercapai dengan tercapainya dosis yang memadai dalam sehari (dengan tercapainya "steady state"). Memberikan sediaan pada pasien dengan dosis-dosis terbagi yang sama dapat digunakan ketika terjadi

"breakthrough pain" (rescue dose). Jika nyeri masih tidak dapat terkontrol dalam 24 jam, tingkatkan dosis mulai 25% hingga 50% untuk nyeri ringan hingga sedang, mulai 50% hingga 100% untuk nyeri berat sampai nyeri tak terkontrol, atau sejumlah dengan dosis total "rescue medication" yang digunakan dalam 24 jam sebelumnya. Jangan menunggu lama. Penundaan justru memperlama derita nyeri pasien. Jika nyeri menjadi berat dan tak terkontrol setelah 1 atau 2 dosis (seperti pada "crescendo pain"), tingkatkan dosis lebih cepat. Observasi ketat pasien hingga nyeri menjadi lebih terkontrol^{3,4}.

3. Analgesik Adjuvant

Analgesik adjuvan (atau koanalgesik) adalah obat-obat yang, ketika ditambahkan ke analgesik primer, akan jauh lebih meningkatkan kontrol nyeri. Mereka sendiri juga dapat sebagai analgesik primer (seperti, obat-obat trisiklik antidepresan untuk neuralgia postherpetik). Obat-obat ini dapat ditambahkan dalam penatalaksanaan nyeri pada setiap langkah anak tangga terapi nyeri menurut WHO⁴.

- **Nyeri neuropatik terbakar.** Nyeri neuropatik kadang membutuhkan analgesik adjuvan terhadap opioid agar nyeri tertangani secara adekuat. Untuk pasien-pasien yang menggambarkan nyeri mereka dengan perasaan terbakar dengan atau tanpa hilang rasa, pilihan obat adjuvannya termasuk antidepresan trisiklik, gabapentin atau SSRI. Amitriptylin adalah antidepresan trisiklik yang paling banyak dipelajari. Sangat berbeda dengan efek antidepresannya, dosis rendah dimulai pada 10 hingga 25 mg melalui oral sebelum tidur mungkin hanya efektif untuk beberapa hari. Dosis mungkin ditingkatkan setiap 4 hingga 7 hari hingga tercapai efek penyembuhan nyeri atau efek samping muncul. Mungkin dibutuhkan dosis yang tinggi dan beberapa minggu untuk mengontrol nyeri. Kadar obat dalam plasma dapat dimonitor untuk

melihat resiko meningkatnya toksisitas pada dosis yang lebih dari 100 mg/24 jam. Meskipun obat ini paling sering dipelajari untuk golongannya, amitriptyline memiliki efek samping yang yang paling banyak karena aktivitas antikolinergiknya yang dominan dan resiko toksisitas pada jantung. Meskipun efek sedasi bisa sangat bermanfaat pada pasien yang juga mengalami kesulitan tidur, efek sampingnya ini menyebabkan dibatasi penggunaannya pada pasien lemah dan usia tua. Sebaliknya, desipramine trisiklik mempunyai efek antikolinergik atau efek sedasi yang lebih sedikit. Dosisnya sama dengan amitriptyline. Nortriptyline juga bisa lebih efektif dan memiliki efek samping yang lebih sedikit disamping amitriptyline. Gabapentin juga efektif sebagai adjuvan untuk segala tipe nyeri neuropatik. Gabapentin merupakan antikonvulsan yang bisa mensupresi neuronal firing. Kebanyakan ahli memulai pada dosis rendah (100 mg po) dan dosis ditingkatkan setiap 1 hingga 2 hari dengan 100 mg po qd hingga mencapai efeknya. Beberapa pasien membutuhkan dosis lebih dari 3600 mg/hari. Efek samping tampaknya lebih minimal. Sementara beberapa pasien mengalami kantuk dengan penambahan dosis, toleransi tampaknya berkembang dalam beberapa hari jika dosisnya tetap stabil ^{2,4}.

- **Nyeri neuropatik seperti tertusuk, seperti ditinju.** Untuk nyeri episodik seperti kesetrum, ditinju, tertusuk, golongan antikonvulsan gabapentin, karbamazepin, dan asam valproik paling umum digunakan sebagai obat-obat adjuvan. Gabapentin mengalami peningkatan dosis seperti yang dikemukakan di atas. Karbamazepin dimulai pada dosis 100 mg po bid tid dan ditingkatkan per 100 atau 200 mg tiap 5 hingga 7 hari hingga mencapai efeknya. Asam valproik dimulai pada dosis 250 mg qhs dan ditingkatkan per 250 mg setiap 7 hari dalam dosis terbagi hingga mencapai
- **Nyeri neuropatik kompleks.** Dengan berkembangnya kerusakan saraf, nyeri yang dihasilkan menjadi bercampur aduk dan sangat sulit untuk ditangani. Kerusakan saraf dan nyeri kronik dapat menyebabkan kematian neuron primer, hilangnya selubung mielin, sensitisasi sentral, dan perubahan pada neurotransmitter dan neuroreseptor efektif, dan bahkan kematian neuron sensorik. Dari waktu ke waktu, reseptor opioid bisa mengalami regulasi yang menurun, menyebabkan opioid kurang efektif, dan reseptor NMDA (N-methyl-d-aspartat) menjadi lebih berperan karena glutamat menjadi neurotransmitter yang bermakna. Opioid dapat dihentikan atau dilanjutkan jika masih efektif sebagian. Kombinasi obat-obat analgesik adjuvan mungkin dibutuhkan, termasuk antiaritmia oral, agonis alpha-2-adrenergik, antagonis reseptor NMDA, kortikosteroid, dll. Pertimbangkan untuk mengkonsultasikan kepada pakar yang menangani nyeri sesegera mungkin untuk meminimalkan penderitaan pasien dan resiko kerusakan yang lebih jauh akibat nyeri itu sendiri ⁴.
- **Nyeri tulang.** Nyeri tulang biasanya menyebabkan masalah yang konstan baik pada saat istirahat dan memberat dengan bergerak. Prostaglandin diproduksi oleh inflamasi yang sedang berlangsung dan/ atau metastase yang dapat meningkatkan keparahan nyeri tulang. Kompresi tulang belakang sebaiknya selalu dipertimbangkan ketika didapatkan nyeri tulang belakang yang bermakna pada pasien dengan kanker metastatik. Opioid tetap menjadi terapi utama penanganan nyeri tulang. AINS, kortikosteroid, biphosfonat (seperti alendronate, pamidronate), kalsitonin,

radiofarmasi (seperti strontium, samarium), radiasi cahaya external dapat memberikan efek tambahan yang bermakna. Ketika intervensi ortopedik definitif tidak memungkinkan, bantuan mekanik eksternal (splint atau braces, dsb) dapat membantu penyembuhan akibat nyeri yang sehubungan dengan pergerakan⁴.

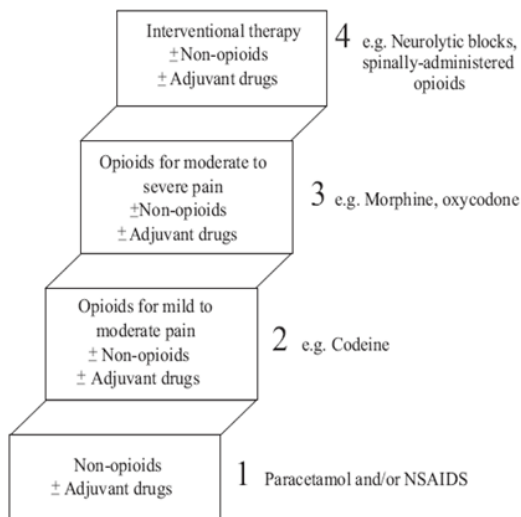
- **Nyeri akibat obstruksi pada usus.** Obstruksi usus mekanik, akibat blokade internal oleh konstipasi atau kompresi eksternal oleh tumor atau luka, dapat mengarah pada nyeri abdomen yang bermakna akibat dinding abdomen yang meregang atau inflamasi. Nyeri biasanya digambarkan bersifat konstan, tajam dan kaku. Nyeri biasanya bersamaan dengan bloating, distensi, gas, atau bahkan mual/muntah. Pemulihan konstipasi atau pembedahan atau bypass blokade eksternal mungkin bersifat definitif; pada beberapa pasien, obstruksi bersifat irreversibel. Meski beberapa orang mendapatkan opioid efektif dalam menangani nyeri, beberapa orang membutuhkan obat-obat adjuvan untuk memulihkan ketidaknyamanan mereka secara efektif. Kortikosteroid dan obat AINS mungkin bermanfaat. Obat-obat antikolinergik (seperti skopolamine) atau oktreotide akan menurunkan volume cairan yang akan memasuki usus halus, selanjutnya menyembuhkan ketegangan dan nyeri pada dinding perut. Konsultasi yang lebih dini dengan pakar penanganan nyeri dan perawatan paliatif dapat menurunkan kegagalan penanganan nyeri disamping menunggu intervensi definitif selanjutnya⁴.
- **Kortikosteroid.** Kortikosteroid seringkali bermanfaat dan umumnya digunakan pada penyakit-penyakit terminal. Mereka dapat lebih berguna untuk kompresi saraf yang akut, peningkatan tekanan intrakranial, nyeri tulang, nyeri viseral (obstruksi dan/ atau distensi kapsular), anoreksia,

nausea, dan depresi mood. Dexamethason, dengan waktu paruh yang panjang (>36 jam) dan efek mineralokortikoid minimal, merupakan obat yang terpilih. Kortikosteroid dapat diberikan sekali sehari dengan dosis 2 hingga 20 mg atau lebih. Psikosis steroid sebaiknya dipertimbangkan jika didapatkan delirium agitasi. Miopati proksimal, kandidiasis oral, hilangnya tulang, dan toksisitas lain mungkin terjadi dengan penggunaan jangka lama namun masalahnya kurang pada pasien dengan penyakit terminal.²

- **Ketamin.** Ketamin menunjukkan efek analgesia pada pasien kanker melalui infus dengan dosis yang lebih rendah dibanding pada dosis anestesi (sekitar 0,1-1,5 mg/kg/jam). Sebuah uji acak ganda yang mengevaluasi efek ketamin intratekal dengan kombinasi morfin memperlihatkan bahwa ketamin meningkatkan efek analgesik dan menurunkan jumlah morfin yang dipakai. Sebagai antagonis nonkompetitif NMDA, ketamin memperlihatkan efektivitasnya pada nyeri neuropatik. Pemberian oral, subkutan dan intravena telah dilaporkan pada pasien kanker namun belum ada penelitian mengenai dosis sesuai yang telah ditentukan⁴.

b. Terapi Intervensional Pada Nyeri Kanker

Pada umumnya, 80%-90% nyeri kanker dapat tertangani dengan analgesik konvensional dan adjuvan berdasarkan prinsip penanganan nyeri WHO analgesik 3-step ladder. Terapi non-farmakologik nyeri kanker antara lain TENS, fisioterapi, akupunktur, teknik psikologik seperti relaksasi juga turut berperan. Namun, 10%-20% pasien kanker tetap merasakan nyeri dengan terapi diatas, sehingga dibutuhkan terapi intervensional untuk nyerinya. Terapi intervensional dipertimbangkan sebagai langkah ke-4 pada anak tangga analgesik WHO. (Tay & Ho, 2009)



Gambar 3. Diadaptasi dari *World Health Organisation's Analgesic Ladder*⁷.

Respon pasien terhadap opioid sangat bervariasi sehingga dokter harus selalu melihat keseimbangan antara efek analgesia dan efek sampingnya. Pasien nyeri kanker yang terkontrol dengan opioid namun dengan efek samping yang berat, sebaiknya mendapatkan terapi intervensional lebih dini. Terapi intervensi bervariasi mulai dari blok saraf yang sederhana hingga teknik invasif seperti blok regional atau neuroolitik, atau bahkan prosedur bedah saraf. Pilihan dalam melakukan prosedur intervensional bersifat individual, berbeda-beda untuk tiap kasus, berdasarkan resiko dan manfaat untuk tiap-tiap pasien. Beberapa teknik memberikan efek analgesia beberapa hari hingga beberapa minggu. Blok neuroolitik bisa sampai beberapa bulan dan alat implantasi bisa sampai beberapa tahun. Teknik regional seperti opioid neuroaksial dan anestetik lokal biasanya dipraktikkan lebih dulu sebelum metode intervensi yang lain. Prosedur ablatif atau destruksi neuron, dengan rasio resiko-manfaat yang sempit, sebaiknya ditunda selama penyembuhan nyeri masih bisa dilakukan dengan modalitas non-ablatif. Meski demikian, beberapa prosedur, seperti blok pleksus celiac pada pasien kanker pankreas memberikan manfaat lebih besar jika dilakukan lebih dini dengan neurolisis. Blok diagnostik dengan anestetik lokal harus digunakan

untuk menilai efektivitasnya sebelum prosedur sebenarnya dengan agen neuroolitik. Blok ini juga berguna untuk mengevaluasi efek defisit neurologis akibat prosedur ablatif. Komplikasi neurologis akibat neurolisis yang mungkin muncul yaitu hilangnya fungsi motorik permanen, paresthesia, dan dyesthesia. Pemilihan prosedur yang sesuai dapat menurunkan penggunaan opioid sistemik dan meningkatkan kualitas hidup⁷.

1. Blok Neuroaksial

Dengan diketahuinya keberadaan reseptor opioid pada medulla spinalis di tahun 1973, pemberian obat-obat melalui epidural dan intratekal untuk analgesia mulai digunakan. Opioid intratekal memperlihatkan efek analgesianya dengan menurunkan pelepasan neurotransmitter presinaptik dan menghambat transmisi nyeri dengan hiperpolarisasi membran neuron postsinaptik pada kornu dorsalis. Pemberian obat neuroaksial kontinyu bisa melalui kateter epidural atau intratekal. Obat dapat diberikan menggunakan external syringe pump atau sistemly implanted intrathecal drug delivery (ITDD). The European Association of Palliative Care merekomendasikan indikasi penggunaan ITDD pada pasien kanker jika analgesik konvensional gagal memberikan efek analgesi yang memuaskan meski dosis opioid kuat telah ditingkatkan, dan/atau pasien mengalami efek samping yang berat. Obat-obat diinfuskan dalam beberapa menit dengan jumlah tertentu ke intratekal sehingga mencegah toksisitas sistemik dan efek samping. Pada sebuah RCT, ITDD dapat meningkatkan kualitas hidup, menurunkan skala nyeri dan meningkatkan angka kelangsungan hidup 6 bulan. (53% pasien ITDD masih hidup dibanding 32% pasien pada terapi konvensional)^{7,8}.

2. Epidural Analgesia

Pasien kanker kadang dengan profil koagulasi abnormal dan fungsi sistem imun yang tersupresi, sehingga resiko hematoma dan

infeksi merupakan kontraindikasi pemasangan kateter epidural. Obat utama yang digunakan adalah opioid, namun kombinasi dengan anestetik lokal meningkatkan efektivitasnya. Ajuvan lain seperti klonidin meningkatkan efektivitas lebih baik lagi ^{7,8}.

3. Analgesia Intratekal dengan sistem ITDD

Terdapat beberapa penelitian yang memperlihatkan perbaikan kontrol nyeri dengan sedikit komplikasi pada pemberian obat intratekal. Obat intratekal bisa diberikan melalui kateter yang diimplantasi secara eksternal atau internal dari alat pompa obat. Infus intratekal menggunakan dosis dan volume yang rendah dibanding infuse epidural. Kebanyakan dokter menggunakan perbandingan dosis morfin 10:1 antara epidural dan intratekal. Memasukkan benda asing ke dalam tubuh meningkatkan resiko infeksi, khususnya dengan sistem pompa eksternal, dimana terdapat hubungan antara kulit dan sistem saraf pusat. Secara keseluruhan sistem ITDD memberikan resiko infeksi yang lebih rendah dan terdapat bukti bahwa kateter intratekal lebih aman jika digunakan lebih dari 3 minggu dibandingkan dengan epidural. Obat-obat yang diberikan melalui intratekal ^{7,8}:

- **Opioid.** Morfin masih merupakan gold standard untuk pemberian intratekal yang disetujui oleh FDA US dalam menangani nyeri kronik.
- **Anestetik Lokal.** Lokal anestetik intratekal bekerja melalui efek blokade saluran natrium dan menghambat potensi aksi jaringan saraf pada kornu dorsalis, sehingga menghasilkan efek analgesik. Anestetik lokal juga bekerja pada bagian intratekal dari akar saraf. Bupivakain intratekal juga dikombinasi dengan morfin untuk menghasilkan kontrol nyeri yang lebih baik akibat nyeri neuropatik. Terdapat bukti bahwa bupivakain bekerja sinergis dengan morfin, menurunkan kebutuhan morfin intratekal.
- **Agonist adrenoreseptor alpha-2.** Klonidin adalah agonist adrenoreseptor alpha-2 yang telah lama digunakan untuk

pemberian spinal, namun baru disetujui oleh FDA US pada tahun 1996 untuk pemberian intratekal. Klonidin intratekal diketahui bersifat anti nosiseptif non opioid yang bekerja sentral. Klonidin terikat pada reseptor alpha-2 di membran presinaptik neuron aferen primer medulla spinalis, menghasilkan hiperpolarisasi dan berkurangnya pelepasan neurotransmitter yang terlibat dalam penyampaian sinyal nyeri. Klonidin juga mengaktivasi neuron-neuron kolinergik spinalis, yang memperkuat efek analgesiknya. Klonidin juga efektif pada terapi kanker, kombinasinya dengan morfin dan/atau bupivakain memperlihatkan efek sinergis dan memberikan terapi yang lebih adekuat pada nyeri kanker.

4. Neurolisis Intratekal

Neurolisis intratekal dilakukan dengan pemberian agen neurolitik pada ruang subarachnoid. Tujuannya yaitu blokade segmental yang murni sensorik, tanpa menyebabkan kelemahan motorik. Agen kimiawi yang umum digunakan untuk neurolisis antara lain alkohol konsentrasi 50% hingga 100% dan fenol 7% hingga 12%. Alkohol bersifat hipobarik sehingga pasien perlu diposisikan semi-prone. Ini akan memungkinkan alkohol tetap tinggal didekat dorsal root ganglia dan menghasilkan blokade sensorik ketika diinjeksikan pada ruang intratekal. Karena fenol bersifat hiperbarik, sehingga pasien diposisikan sebaliknya (wajah ke atas dan daerah yang akan diinjeksi lebih rendah dengan sudut 45 derajat). Catatan Gerbershagen yang meninjau 1908 pasien kanker yang menjalani neurolisis intratekal menunjukkan bahwa 78% hingga 84% pasien dengan nyeri somatik berespon baik terhadap terapi. Sebaliknya, kontrol nyeri yang baik pada nyeri viseral hanya berkisar 19% hingga 24% ⁷.

5. Blok Simpatis

Terdapat beberapa tempat untuk blok simpatis yang bisa dilakukan untuk terapi nyeri

kanker dari organ viseral. Rantai simpatis pada level yang sesuai bisa diblok untuk nyeri spesifik. Neurolisis digunakan pada hampir semua blok simpatis karena pemasangan kateter sangat sulit dan tidak praktis. Pleksus coeliac menjadi target untuk nyeri yang berasal dari kanker abdomen atas. Blok pleksus hipogastrik posterior dilakukan untuk nyeri kanker dari organ pelvik seperti ovarium, kandung kemih, dan prostat. Blok ganglion impar efektif untuk nyeri kanker organ vagina dan anal^{7,9}.

6. Blok Pleksus Coeliac

Blok pleksus coeliac diletakkan pada retroperitoneal abdomen atas. Levelnya pada T12 dan L1 badan vertebra, anterior dari krura diafragma. Pleksus coeliac mengelilingi aorta abdominal dan celiac dan arteri mesenterika superior. Saraf otonom mensuplai hepar, pancreas, kandung empedu, lambung, lien, ginjal, usus halus, dan kelenjar adrenal berasal dari pleksus celiac. Efektivitas blok pleksus coeliac pada terapi nyeri kanker abdomen telah banyak dievaluasi. Sebuah meta-analisis oleh Eisenberg dkk menyimpulkan bahwa blok pleksus coeliac memberikan kesembuhan jangka panjang 70% hingga 90% pasien kanker pancreas dan abdomen atas. Komplikasi antara lain hipotensi postural, pneumothoraks, diare, hematoma retroperitoneal, dan paraplegi akibat mielopati iskemik akut (mungkin akibat terkenanya arteri Adamkiewicz). Penyebaran cairan neuroolitik ke posterior kadang mempengaruhi saraf somatik bagian bawah thoraks dan lumbal, sehingga bisa menyebabkan sindrom nyeri neuropatik^{7,8}.

7. Blok Pleksus Hipogastrik Superior

Pleksus hipogastrik superior adalah struktur retroperitoneal yang meluas secara bilateral dari 1/3 bawah corpus vertebra L5 hingga 1/3 atas S1. Blok efektif untuk nyeri yang berasal dari kolon distal dan rektum yang tercermin pada nyeri struktur pelvik. Beberapa penelitian memperlihatkan efektivitas blok neuroolitik pada pleksus hipogastrik superior

untuk terapi nyeri pelvik akibat kanker dengan melihat penggunaan opioid yang berkurang^{7,8}.

8. Blok Ganglion Impar

Ganglion impar, juga dikenal sebagai ganglion Walther, adalah struktur retroperitoneal terpisah yang terletak pada level sacrococcygeal junction dengan posisi bervariasi pada ruang precoccygeal. Ganglion tak berpasangan ini menandai ujung kedua rantai simpatis. Nyeri viseral pada daerah perineal oleh proses malignansi efektif ditangani dengan neurolisis ganglion impar⁷.

9. Blok Saraf Perifer

Peran blok saraf perifer sebagai modalitas utama penyembuhan nyeri mungkin terbatas pada pasien kanker, mengingat nyeri kanker biasanya melibatkan banyak tempat, khususnya pada kanker stadium lanjut. Meski demikian, jika dikombinasi dengan terapi lain kemoterapi atau radiasi, sangat membantu menurunkan nyeri. Agen neuroolitik seperti alkohol atau fenol digunakan untuk blok saraf perifer. Alkohol bisa menyebabkan disaesthesia yang sangat nyeri jika diinjeksi disekitar saraf bermielin. Fenol kurang nyeri dibanding alkohol dan lebih terpilih untuk neurolisis saraf perifer. Bentuk lain destruksi saraf yaitu ablasi radiofrekuensi dan cryoablation. Tahun-tahun terakhir ini, ada teknik baru yaitu penggunaan infus anestetik lokal untuk blok saraf perifer, dengan teknologi pompa infus dan kateter. Penggunaan nerve stimulation atau ultrasonografi untuk mengidentifikasi penempatan kateter memudahkan blok saraf untuk memberikan analgesia yang lebih baik. Ahli nyeri mendapat banyak tantangan dalam melakukan blok saraf perifer pada pasien kanker. Adanya edema jaringan mempersulit identifikasi tonjolan tulang atau denyut perifer. NeuroanATOMI bisa menyimpang akibat invasi tumor atau kompresi dan kontraktur atau tertariknya jaringan akibat terapi radiasi. USG bisa digunakan untuk membantu blok dan penempatan kateter. Blok saraf perifer yang telah dilaporkan antara lain blok saraf femoral,

blok supraskapula, blok kompartemen psoas, blok pleksus lumbal distal, blok paravertebral dan blok interpleural⁷.

B. KESIMPULAN

Penanggulangan nyeri kanker merupakan salah satu poin penting dalam penatalaksanaan paliatif pasien kanker yang bisa meningkatkan *survival*. Pemahaman tentang mekanisme nyeri kanker dan jenis nyeri kanker akan membantu menentukan terapi yang efektif pada pasien dengan nyeri kanker.

Secara patofisiologi nyeri kanker bisa disebabkan oleh nyeri nosiseptik (somatik dan viseral), serta nyeri neuropatik, dan sering nyeri kanker merupakan nyeri campuran sehingga dalam penatalaksanaannya membutuhkan multimodal terapi.

Prinsip penanganan nyeri WHO analgesik 3-step ladder telah teruji banyak membantu terapi pasien dengan nyeri kanker. Pendekatan terapi intervensi nyeri juga menjadi modalitas yang sangat membantu penatalaksanaan pasien dengan nyeri kanker khususnya yang tidak tertanggulangi dengan prinsip analgesik 3-step ladder.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sayed, D. (2014) The Interdisciplinary Management Of Cancer Pain. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 9. p.1-5
2. Auret, K., Schug, S.A. (2013) Pain management for the cancer patient –Current practice and future developments. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 27. p.545–561.
3. De Leon-Casasola, O.A. (ed.) (2006) *Cancer Pain : Pharmacologic, Interventional, And Palliative Approaches*. 1st Ed. Philadelphia: Elsevier Inc.
4. Sykes, N., Bennett M.I. & Yuan C.S. (eds.) (2008) *Clinical Pain Management - Cancer Pain*. 2nd Ed. London: Hodder & Stoughton Limited.
5. Raphael, J. et. al. (2010) Cancer Pain: Part 1: Pathophysiology; Oncological, Pharmacological, and Psychological Treatments: A Perspective from the British Pain Society Endorsed by the UK Association of Palliative Medicine and the Royal College of General Practitioners. *Pain Medicine*. 11. p.742–764.
6. Benzon, H.T. et. al. (eds.) (2008) *Raj's Practical Management Of Pain*. 4th Ed. Philadelphia: Elsevier Inc.
7. Tay, W. & Ho, K.Y. (2009) The Role of Interventional Therapies in Cancer Pain Management. *Ann Acad Med Singapore*. 38(11). p.989-997
8. Courcy, J.G. (2011) Interventional Techniques for Cancer Pain Management. *Clinical Oncology*. 23(4). p.407-417.
9. Amr, Y.M. & Makharita, M.Y. (2014) Neurolytic Sympathectomy in the Management of Cancer Pain - Time Effect: A Prospective, Randomized Multicenter Study. *J Pain Symptom Manage*. 10(1). p. 1-13.