

Effective Pain Management in Patients

Eka Gunadi¹, Trismi Istiana²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Nyeri adalah keluhan paling umum yang menyebabkan seseorang datang ke instalasi gawat darurat. Nyeri adalah pengalaman sensorik dan emosi yang tidak menyenangkan, yang berkaitan dengan ancaman atau terjadinya kerusakan jaringan yang dibentuk oleh sinyal persarafan. Secara global, hampir setiap orang pernah mengalami nyeri dalam satu tahun dan nyeri kronik dialami oleh sepertiga populasi di dunia. Nyeri yang timbul diakibatkan oleh penyebab yang beragam dan nyeri yang dialami oleh seseorang mempengaruhi *activities of daily living* (ADL) dan *quality of life* (QoL) seseorang. Dampaknya juga mempengaruhi sosial dan ekonomi seseorang secara negatif. *World Health Organization* (WHO) telah membuat panduan untuk manajemen nyeri. Mulai dari pemberian analgesik nonopioid, opioid lemah, hingga opioid kuat yang pemberiannya bergantung pada tingkat nyeri dan dapat diikuti dengan obat adjuvan seperti antidepressan, antikonvulsan, kortikosteroid, atau ansiolitik. Golongan obat yang dipilih untuk terapi didasari oleh pengalaman nyeri seseorang, diberikan dosis terapi yang sesuai, serta pemantauan terhadap efek samping yang mungkin timbul dari konsumsi analgesik. Panduan ini, sayangnya, sering tidak dipatuhi sehingga manajemen nyeri menjadi tidak efektif dan efisien, meningkatkan angka kejadian tidak diharapkan, efek samping yang dapat dihindari, serta meningkatkan risiko seseorang mengalami ketergantungan opioid. Tujuan ditulisnya artikel ini adalah untuk mengulas kembali manajemen nyeri, sehingga penerapannya pada praktis dapat bermanfaat bagi banyak orang.

Kata kunci: *analgesic ladder*, manajemen nyeri, nyeri

Abstract

Pain is the most common chief complaint for emergency department admission. Pain is sensory and emotional experience, unpleasant one, which may be related to threat of or process of tissue damage which is made by neuronal signalling. Globally, almost everyone experiences pain in a year and one-third of world population experience chronic pain. Etiology of pain itself is various and its impacts negatively affect one's activities of daily living (ADL) and quality of life (QoL), as well as their socioeconomics. World Health Organization (WHO) has created a guideline for pain management. This guideline suggests non-opioid, weak opioid, and strong opioid for analgesic depends on pain severity. Additional antidepressant, anticonvulsion, corticosteroid, or anxiolytic drug can also be given for better analgesic outcome. What class drug to choose has to be based on one's subjective pain experience, with fitted dose, and strict observation on possible side effects from chosen drugs. This guidance, unfortunately, sometimes isn't applied practically in managing pain, which makes the therapy less effective and efficient, causes increase in adverse events, as well as increase the risk of opioid dependence. The purpose of this article writing is to review pain management, hence its application in practice may be beneficial for many people.

Keywords: analgesic ladder, pain, pain management

Korespondensi: Eka Gunadi | Jl. Pondok Kopi no.188, Jakarta Timur | HP 081366201616 | e-mail: eka.gunadi1@gmail.com

Pendahuluan

Keluhan nyeri merupakan keluhan utama paling umum yang menyebabkan seseorang datang ke instalasi gawat darurat.¹ Nyeri adalah pengalaman sensorik dan emosi yang tidak menyenangkan yang berkaitan dengan ancaman atau terjadinya kerusakan jaringan yang dibentuk oleh sinyal persarafan.^{2,3} Nyeri adalah pengalaman subjektif yang dipengaruhi oleh faktor biologis, psikologis, dan sosial. Berat ringannya nyeri yang dialami oleh seseorang tidak dapat disamakan dengan orang lain walau keduanya mengalami nyeri akibat mekanisme yang serupa.⁴

Secara global, pada tahun 2019, 93% orang di dunia mengalami nyeri. Sepertiga dari populasi di dunia mengalami nyeri setiap hari dan seperlima dari orang yang mengalami nyeri kronik berusia kurang dari 30 tahun.⁵ Pengalaman nyeri yang dialami juga berdampak negatif terhadap *activities of daily living* (ADL) dan *quality of life* (QoL) seseorang.^{6,7} Sedangkan dampak sosial dan ekonomi dari nyeri akut yang tidak tertangani meliputi pemanjangan lama rawat, peningkatan kejadian masuk rumah sakit, dan peningkatan risiko *post-discharge pain* yang persisten dan penggunaan opioid. Maka dari itu, manajemen nyeri akut pada

pasien yang dirawat di rumah sakit seharusnya menjadi prioritas institusional sebagai suatu upaya untuk meningkatkan kualitas *outcome* perawatan pasien.⁸

World Health Organization (WHO) telah meluncurkan panduan manajemen nyeri. Meskipun demikian, panduan tersebut masih sering tidak diterapkan dengan benar sehingga analgesik yang digunakan oleh pasien cenderung tidak efektif dan efisien, serta meningkatkan risiko ketergantungan opioid.⁹ Dengan demikian, tujuan ditulisnya artikel ini adalah untuk mengulas kembali manajemen nyeri, sehingga penerapannya pada praktis dapat bermanfaat bagi banyak orang.

Isi

Nyeri adalah pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan kejadian atau potensi kerusakan jaringan.¹⁰ Penyebab nyeri yang paling umum dirasakan seseorang dalam satu tahun ialah nyeri kepala, nyeri otot, nyeri tenggorokan, nyeri perut, nyeri sendi, nyeri menstruasi, migraine, tension headache, nyeri tendon, ligamen, atau tulang, dan nyeri pada gigi. Nyeri dirasakan oleh hampir setiap orang dalam kurun waktu satu tahun dan keberadaannya menurunkan kualitas hidup penderitanya.⁵

Berdasarkan jenisnya, nyeri diklasifikasikan menjadi tiga : nyeri nosiseptif dan nyeri neuropati. Nosisepsi adalah sinyal neural yang membuat sistem saraf pusat dapat mengenali stimulus yang berbahaya dan berpotensi merusak jaringan. Ujung saraf yang dapat mendeteksi stimulus berbahaya disebut nosiseptor. Serat A δ dan serat C adalah dua tipe aferen primer nosiseptor yang merespon terhadap stimulus berbahaya yang ada pada tubuh manusia.^{11,12}

Stimulus berbahaya mengaktifasi kanal ion *transient receptor potential* (TRP) berada di ujung saraf yang menyebabkan neuron ordo pertama untuk mengalami depolarisasi dan menghantarkan aksi potensial. Neuron ordo pertama terletak pada *dorsal root ganglion* (penerima stimulus yang berasal dari badan) dan *ganglia trigeminal* (penerima stimulus dari wajah). *Dorsal root* bertugas sebagai sistem integrasi dimana input sensorik disaring,

dilemahkan, atau diperkuat sebelum diteruskan ke segmen spinal lainnya atau korteks.^{13,14}

Frekuensi dari aksi potensial menentukan intensitas stimulus.¹⁴ Selain itu, pelepasan mediator pro-inflamatorik seperti *prostaglandin* E2 (PGE2) oleh jaringan yang mengalami inflamasi diketahui dapat meningkatkan frekuensi aksi potensial. Hal ini diduga oleh penurunan ambang potensial aksi.^{15,16}

Berdasarkan lokasi tercetusnya, nyeri nosiseptif dapat dibagi menjadi dua, yaitu nyeri viseral dan nyeri somatis. Nyeri viseral adalah nyeri yang timbul akibat aktivasi nosiseptor yang ada pada organ viseral seperti kardiovaskular, respirasi, gastrointestinal, dan sistem genitourinari. Nyeri ini dapat dirasa dalam, perasaan seperti diremas, kolik, tumpul, terus menerus, tidak terlokalisir, dan kadang dapat dialihkan ke daerah kutan sehingga menyebabkan nyeri pada penekanan. Nyeri viseral dapat timbul akibat adanya aktivasi mekanik atau kimia dari nosiseptor oleh kompresi tumor, distensi atau obstruksi viseral. Sedangkan nyeri somatis timbul akibat aktivasi nosiseptor yang ada pada otot, tendon, ligamen, tulang, atau jaringan pelapis seperti peritoneum. Nyeri somatis dapat dirasakan terlokalisir, hilang timbul atau konstan, dan dirasa berdenyut, tajam, atau keram.^{11,12,17} Nyeri neuropati diakibatkan oleh lesi pada sistem saraf somatosensorik, pada serat perifer (A β , A δ , dan C) atau pada neuron sentral, yang menyebabkan perubahan struktur dan fungsinya, sehingga nyeri yang timbul secara spontan dan respon saraf terhadap stimulus berbahaya meningkat secara patologis.¹⁸ Ciri nyeri neuropati ialah nyeri spontan yang terlokalisir atau menyebar, dideskripsikan seperti sensasi terbakar, seperti tertusuk jarum, dan kadang disertai kebas. Pada pemeriksaan fisik pada kulit, dapat ditemukan alodinia, hipoalgesia, atau hiperalgesia.¹⁹ Keadaan yang dapat menimbulkan nyeri neuropati ialah gangguan metabolik, neuropati akibat infeksi, autoimun yang menyerang sistem saraf pusat, neuropati perifer akibat kemoterapi, trauma, gangguan inflamatorik, neuropati turunan, dan *channelopathies*.²⁰

Berdasarkan durasinya, nyeri dapat dibagi menjadi nyeri akut dan kronik. Penegakkan ini dapat didasarkan pada sebuah

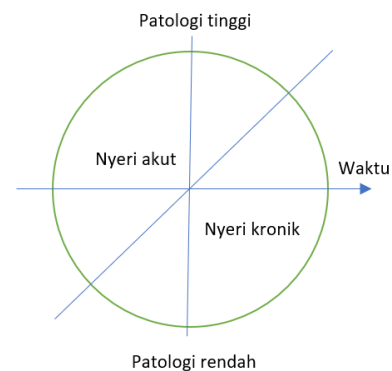
timeline dan apabila pengalaman nyeri dirasakan melebihi waktu tiga atau enam bulan, maka nyeri tersebut dinilai kronik.²¹ Nyeri kronik juga dapat ditegakkan apabila nyeri yang dialami oleh seseorang melebihi periode penyembuhan suatu penyakit. Akan tetapi, cara penegakkan ini sulit diterapkan karena periode lamanya suatu penyakit untuk sembuh, atau seharusnya sembuh, sulit untuk dilakukan.²² Suatu konsep untuk membagi nyeri dibuat dari sebuah diagram untuk memahami nyeri akut dan kronik, yang pembagiannya bergantung pada waktu dan patologi fisik yang ada. Berdasarkan diagram tersebut, semua kasus yang berada di atas garis diagonal adalah nyeri akut dan apabila ada di bawah garis diagonal, nyeri tersebut bersifat kronik. Pada konsep ini, nyeri akut timbul akibat adanya cedera jaringan tubuh dan aktivasi transduser nosiseptif pada jaringan tubuh terkait. Secara umum, keadaan ini berlangsung pada kurun waktu yang relatif singkat dan nyeri hilang saat patologi penyebab dihilangkan. Nyeri kronik timbul akibat adanya cedera atau penyakit yang umumnya dirasakan terus-menerus oleh karena faktor-faktor, baik patogenetik dan fisik yang jauh dari penyebab asalnya. Nyeri kronik berlangsung pada periode waktu yang lebih lama dan atau dengan patologi tingkat rendah yang tidak dapat mewakili nyeri atau tingkat keparahan nyeri yang dialami (misal, pada *mechanical back pain* dan sindrom fibromyalgia).

Nyeri kanker adalah nyeri yang timbul akibat perkembangan penyakit atau terapi (misal, pada kemoterapi, radioterapi, atau operasi) kanker yang dapat merusak sistem saraf dan nyeri akibat kanker dapat berupa nyeri yang bersifat akut atau kronik.¹⁰

Nyeri adalah pengalaman subjektif yang dipengaruhi oleh komponen biopsikososial saat evaluasi dilakukan. Pengukuran skala nyeri, misal dengan *numerical rating scale*, bersifat subjektif dan persepsi pasien terhadap keadaannya bisa tidak sesuai dengan teori yang ada. Panduan pemberian obat pengendali nyeri sebaiknya tidak hanya bergantung pada skala nomor yang disebutkan oleh pasien.^{23,24}

Menejemen nyeri adalah aspek penting dalam tatalaksana penyakit. Nyeri yang tidak tertangani berkaitan dengan berbagai dampak negatif dari aspek fisik, mental, sosial, dan

finansial seseorang. Nyeri yang tidak tertangani menyebabkan peningkatan aktivitas simpatetik, resistensi vaskular perifer, konsumsi oksigen miokardial, dan produksi karbondioksida. Pada periode post operasi, nyeri yang tidak tertangani dapat menimbulkan komplikasi seperti menurunnya kecepatan penyembuhan luka, infeksi, iskemi kardiak, dan ileus.^{1,25} Nyeri kronik yang tidak terkendali juga berhubungan dengan buruknya kualitas hidup dan beberapa studi menunjukkan peningkatan mortalitas.^{26,27}



Gambar 1. Konsep nyeri akut dan kronik.¹⁰

Pemberian obat apapun berpotensi menyakiti pasien, sehingga farmakoterapi hanya diberikan apabila keuntungan pemberian melebihi risiko yang ada.¹⁰ Menejemen nyeri dapat dilakukan dengan panduan dari WHO '*Analgesic Ladder*'. Pada panduan tersebut, terdapat tiga prinsip, yaitu '*by the clock, by the mouth, by the ladder*'. Prinsip '*by the clock*' ialah pemberian obat dilakukan sesuai jadwal yang ditentukan dan bukan 'apabila diperlukan'. Hal ini dilakukan untuk mempertahankan keadaan bebas nyeri pada pasien. Prinsip '*by the mouth*' ialah pemberian obat dengan rute oral lebih diutamakan. Prinsip '*by the ladder*' memandu pemilihan obat yang tepat yang bergantung dengan tingkat keparahan nyeri yang dialami oleh pasien. Obat yang lebih kuat dapat diberikan apabila nyeri menetap atau bahkan dirasa meningkat. Berdasarkan ringan-beratnya nyeri, maka analgesik nonopioid seperti *acetaminophen* atau *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) dapat diberikan pada nyeri ringan, opioid lemah dengan atau tanpa analgesik nonopioid dapat diberikan untuk nyeri sedang, dan opioid kuat dengan

atau tanpa analgesik nonopioid dapat diberikan pada kasus nyeri hebat. Terapi tambahan berupa antidepresan, antikonvulsan, kortikosteroid, atau ansiolitik dapat diberikan pada tingkat nyeri manapun.²⁸

Acetaminophen adalah analgesik nonopioid dan agen antipiretik yang digunakan untuk mengatasi nyeri ringan-sedang dan demam. Paracetamol adalah contoh obat golongan *acetaminophen*. *Acetaminophen* menghambat jalur *cyclooxygenase* (COX) pada sistem saraf pusat, tetapi tidak pada jaringan perifer. *Acetaminophen* menghambat konversi asam arakidonat menjadi *prostaglandin*, *tromboksan*, dan *prostasiklin* dengan menghambat kerja enzim COX-1 dan COX-2, dengan mengganggu aktivitas *peroksidase isoenzim* COX.^{29,30} *Acetaminophen* dimetabolasi menjadi p-aminofenol dan kemudian dikonversi menjadi AM404 yang dapat menembus sawar darah otak oleh *fatty acid amid hydrolase* (FAAH). AM404 bekerja di otak dan sumsum tulang belakang pada reseptor COX, *anandamide*, *cannabinoid 1* (CB1), *transient receptor potential vanilloid 1* (TRPV1), opioid, dan *5-hidroksitriptamin* (5-HT3).³⁰

Toksitasitas terhadap *acetaminophen* menjadi penyebab ke-2 terbanyak alasan transplantasi hati di seluruh dunia. Umumnya toksitasitas terjadi karena konsumsi dosis 7,5-10,0 gram / hari atau 140 mg/kgBB. Dalam penanganan toksitasitas *acetaminophen*, dekontaminasi gastrointestinal dapat dilakukan dengan arang aktif (untuk pasien sadar) dalam kurun waktu 1 jam setelah ingesti. Bilas orogastrik dan irigasi usus tidak efektif. Semua pasien dengan kadar *acetaminophen* darah yang tinggi harus dirawat dan diterapi dengan *N-acetylcystein* (NAC). NAC membantu mencegah hepatotoksitas dengan mempertahankan simpanan *glutathione intrasel* untuk menetralkan metabolit elektrofilik *acetaminophen*. Reaksi *anafilaktoid* dapat terjadi saat pemberian NAC intravena pertama kalinya dan dapat ditangani dengan pemberhentian infus NAC, berikan *antihistamin*, dan lanjutkan *loading dose* dengan kecepatan lebih lambat.^{33,34}

NSAIDs adalah golongan obat analgesik nonopioid yang umumnya digunakan untuk pereda nyeri ringan-sedang, nyeri yang

berhubungan dengan inflamasi, dan penurunan demam sementara. NSAIDs dapat dikonsumsi untuk mengatasi nyeri otot, dismenore, kondisi arthritik, pireksia, gout, migren, dan nyeri akibat trauma.^{35,36} NSAIDs yang bersifat selektif disebut *selective COX-2 inhibitor*, yaitu celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, dan etecoxib.³⁵ Berdasarkan kecepatan aksinya, NSAIDs dapat dibagi menjadi *short-acting* (waktu paruh kurang dari 6 jam), yaitu aspirin, diklofenak, ibuprofen dan *long-acting* (waktu paruh lebih dari 10 jam), yaitu naproksen, celecoxib.³⁷ NSAIDs bekerja dengan menghambat sintesis *prostaglandin* (PGs) melalui inhibisi enzim COX-1 dan COX-2. COX-1 memproduksi PGs dan trombokan A2 yang mengendalikan lapisan mukosa traktus gastrointestinal (GIT), homeostasis renal, agregasi platelet, dan fungsi fisiologi lainnya. COX-2 memproduksi PGs yang berhubungan dengan inflamasi, nyeri, dan demam. COX-1 diekspresikan oleh sel normal, sedangkan COX-2 diproduksi oleh sel-sel inflamatori. Sehingga, inhibisi COX-2 diharapkan memberikan pengaruh yang diinginkan pada pemberian NSAIDs sebagai antipiretik dan analgesik dan inhibisi COX-1 menyebabkan efek yang tidak diharapkan, yaitu toksitasitas GIT dan renal. Akan tetapi, sifat nefrotoksik dari kedua jenis NSAIDs masih sama.³⁸ Seiring usia bertambah, pasien memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami nefrotoksitas akibat NSAIDs. NSAIDs menghambat sintesis PGs, *prostasiklin*, dan *tromboksan* yang menyebabkan *vasokonstriksi* renal, menurunkan perfusi renal, dan menyebabkan *acute kidney injury* (AKI).³⁹

Pada pasien pediatrik, konsumsi ibuprofen melebihi 400 mg/kgBB berhubungan dengan keadaan toksik berat seperti perdarahan GIT, trombositopenia, edema pulmonal, AKI berat, depresi sistem saraf pusat, kejang, apnea, dan asidosis metabolik. Tidak ada antidotum tersedia untuk intoksikasi ibuprofen, tetapi dekontaminasi GIT dengan arang aktif dapat dilakukan dalam 2 jam setelah ingesti.^{40,41}

Selain itu, NSAIDs juga tersedia dalam bentuk topikal seperti *diclofenac sodium 1,5% topical solution*, *diclofenac hydroxyethyl pyrrolidine 1,3% patch*, dan *diclofenac sodium gel 1%*. Bentuk ini umumnya digunakan untuk

meredakan nyeri akibat cedera jaringan lunak dan osteoarthritis.³⁵

Pada nyeri kronik muskuloskeletal, penggunaan NSAIDs sediaan topikal dapat menjadi pilihan dengan manfaat yang dapat dirasakan sejak 1 bulan penggunaan. Apabila penggunaan kronik NSAIDs tidak dapat dihindari, maka risiko terjadinya ulkus peptikum dapat ditekan dengan konsumsi obat *proton pump inhibitor* atau misoprostol.^{42,43}

Opioid adalah sebuah istilah yang digunakan untuk menyebutkan semua senyawa yang berikatan dengan reseptor opioid.⁴⁴ Opioid dapat berasal dari alam yang berupa alkaloid. Alkaloid tersebut dapat dimanipulasi secara kimia untuk menciptakan opioid semi sintetik. Kemajuan zaman memungkinkan manusia untuk membuat opioid sintetik yang

dapat dikelompokkan berdasarkan derivat kimianya, yaitu derivat *morphinan*, derivat *difenilheptan*, dan derivat *fenilpiperidin*.⁴⁵

Opioid bekerja pada prasinaps dan postsinaps untuk memberikan efek analgesik. Pada prasinaps, opioid memblokir kanal kalsium pada aferen nervus nosiseptif untuk menghambat pelepasan neurotransmitter seperti substansi P dan *glutamat* yang berperan dalam nosisepsi. Pada postsinaps, opioid membuka kanal *potassium*, yang menyebabkan hiperpolarisasi membran sel, sehingga terjadi peningkatan kebutuhan aksi potensial untuk membuat transmisi nosiseptif.⁴⁶ *N-type voltage-gated calcium channels* (VGCC) adalah target utama dari *subunit G-beta-gamma*, dari *G-coupled receptor*, saat distimulasi oleh agonis opioid.

Tabel 1. Pilihan analgesik dan dosis terapi^{1,31,32,40,41,55,56}

Nama obat	Dosis	
Acetaminophen		
Paracetamol	Dewasa : 500-1.000 mg, tiap 4 jam, maksimal 4.000 mg/hari Anak-anak : 10-15 mg/kgBB, tiap 4 jam, maksimal 75 mg/kgBB/hari	
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)		
Ibuprofen	200-400 mg, tiap 4-6 jam, maksimal 1.200 mg/hari	
Aspirin	325-650 mg, tiap 4 jam, maksimal 4.000 mg/hari	
Sodium naproksen	220-440 mg, tiap 8-12 jam, maksimal 660 mg/hari	
Antidepresan		
Amitriptyline	10-25 mg PO, malam hari sebelum tidur, maksimal 150 mg/hari	
Notriptyline	10-25 mg PO, malam hari sebelum tidur, maksimal 150 mg/hari	
Duloxetine	30 mg PO, maksimal 60 m/hari	
Venlafaxine	37,5 mg PO, maksimal 225 mg/hari	
Antikonvulsan		
Gabapentin	Titrasi meningkat perlahan hingga 600 mg PO, tiap 8 jam, maksimal 3.600 mg/hari	
Pregabalin	150 mg PO, tiap 8-12 jam, maksimal 600 mg	
Opioid		
Nama obat	Dosis IV	Dosis PO
Morfin	0,1 mg/kgBB	0,5 mg/kgBB
Hidromorfin	0,015 mg/kgBB	0,075 mg/kgBB
Fentanyl	1,5 µg/kgBB	3,0 µg/kgBB
Kodein	1,3 mg/kgBB	2,5 mg/kgBB
Meperidine	0,75 mg/kgBB	3,0 mg/kgBB
Methadon	0,1 mg/kgBB	0,2 mg/kgBB

Kanal ini berada pada daerah prasinaps neuron seluruh sistem saraf pusat dan sistem saraf perifer yang apabila distimulasi akan menyebabkan influks kalsium ke prasinaps

neuron yang kemudian menyebabkan pelepasan neurotransmitter pada celah sinaps. Interaksi antara G-beta-gamma dengan VGCC menghasilkan inhibisi dan pencegahan aliran

kalsium dan mencegah sekresi neurotransmitter eksitatorik seperti glutamat dan peptida penyebab nyeri seperti substansi P dan *calcitonin gene-related peptide* (CGRP).^{47,48}

Manfaat penggunaan opioid telah banyak diketahui, begitupula dengan toksisitas dan potensi penyalahgunaannya. Beberapa guideline telah dibuat untuk untuk menekan penyalahgunaan opioid, menatalaksana orang yang ketergantungan, serta mengatur pemberian opioid supaya efektif dan efisien.¹ Intoksikasi opioid dapat menampilkan gejala seperti perubahan kesadaran, miosis, hipersomnia, mialgia, euforia, konstipasi, dan penurunan persepsi terhadap nyeri. Sedangkan orang yang mengalami overdosis opioid, dapat ditemukan *pinpoint pupil*, hipotermi, bradikardi, bradipneu, serta tidak responsif atau hilangnya kesadaran.⁴⁹

Fentanyl transdermal umumnya digunakan untuk kasus nyeri kronik dan nyeri kanker. Fentanyl memiliki berat molekul rendah, potensi tinggi, dan sifat larut dalam lemak, sehingga rute transdermal dapat menjadi pilihan. Matriks *patch* dibuat untuk melepaskan fentanyl secara konstan dengan kecepatan, bergantung pada dosis, 12, 25, 50, 75, atau 100 mcg/jam dan perlu diganti setelah 72 jam penggunaan.⁵⁰ Akan tetapi, penggunaan yang tidak rasional dan dosis subterapi dapat terjadi setelah 48 jam karena kurangnya kelekatan *patch* ke kulit yang dapat menimbulkan dugaan diperlukannya penggantian *patch* lebih dini.⁵¹

Nalokson adalah antagonis reseptor opiat kompetitif yang diberikan pada kasus overdosis opiat. Obat ini dapat diberikan melalui rute intravena, intramuskular, subkutan, atau endotracheal tube.⁵² Gejala putus obat opioid dapat timbul apabila seseorang tiba-tiba menurunkan secara drastis dosis yang biasa ia konsumsi atau menghentikan konsumsi opioid. Gejala tersebut meliputi lakrimasi atau rinore, piloereksi, myalgia, diare, mual/muntah, dilatasi pupil, fotofobia, insomnia, rasa kantuk, serta hiperaktivitas otonom.⁵³ Penurunan dosis secara bertahap (*tapper off*) dilakukan untuk mereka yang telah menggunakan opioid secara rutin. *Tapper off* juga dapat dipertimbangkan saat tidak ada perbaikan nyeri atau fungsi,

terutama saat dosis yang diberikan telah mencapai 50 *morphine milligram equivalents* (MME) dengan atau tanpa tambahan benzodiazepin atau adanya tanda-tanda bahaya. Apabila nyeri dan fungsi pasien tidak membaik secara signifikan dengan inisiasi atau peningkatan dosis, dokter masih dapat melanjutkan pemberian obat dengan perhatian terhadap kejadian yang tidak diharapkan (*adverse effect*) yang mungkin timbul.⁵⁴

Sebelum peresepan obat dilakukan, penting untuk melakukan penilaian terhadap ADL dan QoL pasien. Tujuan utama farmakoterapi ialah untuk meredakan nyeri yang ada. Apabila pasien tidak berespon baik terhadap farmakoterapi yang diberikan, atau kepatuhan pasien yang buruk, terapi neuromodulatorik atau terapi intervensi lainnya perlu dipertimbangkan. Selain itu, ADL dan QoL juga dapat ditingkatkan dengan latihan fungsional seperti rehabilitasi untuk mengembalikan kepercayaan diri pasien.⁵⁵

Antidepresan dan antikonvulsan telah disetujui untuk menjadi lini pertama terapi untuk nyeri neuropati. Antidepresan yang digunakan untuk ini adalah obat-obat yang ada pada golongan antidepresan trisiklik dan *serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor* (SNRI), serta gabapentinoid seperti pregabalin dan gabapentin, yang merupakan antikonvulsan yang bekerja pada kanal kalsium.⁵⁶

Antidepresan berikatan pada *transporter* noradrenalin dan serotonin. Pengambilan kembali neurotransmitter ini menyebabkan peningkatan kadar noradrenalin dan serotonin pada celah sinaps, terutama pada sinaps spinal antara nosiseptor (atau neuron ordo pertama) dan neuron spinotalamik (neuron ordo kedua). Inhibisi pengambilan kembali noradrenalin meningkatkan efek analgesik, terutama melalui aktivasi reseptor alfa2 adrenergik yang ada pada *dorsal horn* medula spinalis. Reseptor ini terhubung dengan inhibitor protein G, yang menghambat presinaptik VGCC yang ada pada *dorsal horn* medula spinalis, yang menghambat pelepasan *neurotransmitter* eksitatori dari serat aferen utama. Selain itu, aktivasi tersebut juga menyebabkan aktivasi interneuron untuk melepas substansi inhibitor seperti opioid

endogen atau *gamma-aminobutyric acid* (GABA), seperti pada kasus serotonin yang bekerja pada reseptor metabotropiknya atau noradrenalin pada reseptor adrenergik alfa1. Pada saat yang sama, *G protein-coupled inwardly rectifying potassium channels* (GIRKs) terbuka pada sel dorsal horn medula spinalis, yang menyebabkan sel membran mengalami hiperpolarisasi dan penurunan eksitabilitas.^{56,57}

Antidepresan trisiklik dan SNRI bekerja dengan menghambat pengambilan kembali norepinephrin dan serotonin pada terminal prasinaps yang menyebabkan peningkatan konsentrasi neurotransmitter pada celah sinaps.^{56,58} SNRI memiliki efek samping lebih sedikit karena ia bekerja lebih spesifik dan tidak bekerja pada reseptor muskarinik dan histamin.⁵⁹

Gabapentinoid bekerja dengan menghambat pelepasan GABA Prasinaps dan menyebabkan pelepasan glutamat oleh astrosit di *locus coeruleus* (LC), yang menyebabkan peningkatan aktivitas neuron LC dan pelepasan noradrenalin spinal. Peningkatan aktivitas LC menyebabkan supresi nyeri seseorang. Akan tetapi, trauma neuropati berkepanjangan menyebabkan neuron noradrenergik LC menjadi lebih kurang responsif terhadap gabapentin yang terutama diakibatkan oleh disregulasi *glutamat astroglial*. Fungsi ini dapat dipulihkan dengan valproat yang meningkatkan ekspresi *glutamat transporter-1* (GLT-1) pada LC.^{60,61} Penggunaan opioid pada nyeri neuropati sering dihindari karena dinilai kurang responsif dan efek samping yang mengganggu seperti adiksi, konstipasi, mual, pusing, dan rasa kantuk.⁶²

Ringkasan

Manajemen nyeri yang efektif memperbaiki ADL, QoL, kualitas *outcome* perawatan pasien, serta mengurangi beban sosial dan ekonomi pasien. Manajemen nyeri seharusnya berdasar pada prinsip-prinsip pada panduan yang *evidence-based* sehingga dapat dicapai terapi yang efektif, efisien, serta *cost-effective*, dengan efek samping dan *adverse reaction* yang minimal.

Simpulan

Manajemen nyeri sangat penting untuk dilakukan dan strategi yang tepat dalam menangani nyeri diharapkan dapat menangani nyeri secara efektif dan efisien, serta meminimalisir efek samping yang tidak diharapkan.

Daftar Pustaka

1. Walls RM, Hockberger RS, Gausche-Hill M. *Rosens' emergency medicine : concepts and clinical practice*. Philadelphia : Elsevier; 2020.
2. Chen JS, Kandle PF, Murray IV, et al. *Physiology, Pain* [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [diperbarui 24 Juli 2023; disitasi tanggal 8 Januari 2024]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539789/>
3. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, dkk. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep 1;161(9):1976-1982.
4. Trachsel LA, Munakomi S, Cascella M. *Pain Theory* [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [diperbarui tanggal 17 April 2023; disitasi tanggal 8 Januari 2024]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545194/>
5. GSK. *Global pain index report*. Canada : GSK; 2020.
6. Goyal AK, Mohanty SK. Association of pain and quality of life among middle-aged and older adults of India. *BMC Geriatr*. 2022 Dec 6;22(1):939.
7. van Dalen-Kok AH, Pieper MJC, de Waal MWM, van der Steen JT, Scherder EJA, Achterberg WP. The impact of pain on the course of ADL functioning in patients with dementia. *Age Ageing*. 2021 May 5;50(3):906-913.
8. Hyland SJ, Wetshtein AM, Grable SJ, Jackson MP. *Acute Pain Management Pearls: A Focused Review for the Hospital Clinician*. *Healthcare (Basel)*. 2022 Dec 22;11(1):34.

9. Kim EJ, Hwang EJ, Yoo YM, Kim KH. Prevention, diagnosis, and treatment of opioid use disorder under the supervision of opioid stewardship programs: it's time to act now. *Korean J Pain*. 2022 Oct 1;35(4):361-382.
10. Ballantyne C, Fishman SM. *Bonica's management of pain*. Boston : LWW; 2018.
11. Armstrong SA, Herr MJ. *Physiology, Nociception* [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [diperbarui tanggal 1 May 2023; disitasi pada tanggal 9 Januari 2024]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551562/>
12. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 24;19(8):2164.
13. Marx et al. *Rosen's emergency medicine*. Philadelphia : Elsevier; 2023.
14. Kendroud S, Fitzgerald LA, Murray IV, et al. *Physiology, Nociceptive Pathways* [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [diperbarui tanggal 26 September 2022; disitasi tanggal 9 Januari 2024] . Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470255/>
15. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 May;31(5):986-1000.
16. Momin A, McNaughton PA. Regulation of firing frequency in nociceptive neurons by pro-inflammatory mediators. *Exp Brain Res*. 2009 Jun;196(1):45-52.
17. Prescott SA, Ratté S. *Conn's translational neuroscience*. Toronto : Academic Press; 2017.
18. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Feb 16;3:17002.
19. van Velzen M, Dahan A, Niesters M. Neuropathic Pain: Challenges and Opportunities. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2020 Aug 7;1:1.
20. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019 Jan-Dec;33:2058738419838383.
21. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156:1003–1007.
22. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019 Aug;123(2):e273-e283.
23. Dydik AM, Grandhe S. *Pain Assessment* [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [diperbarui tanggal 29 Januari 2023; disitasi tanggal 9 Januari 2024]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556098/>
24. Safikhani S, Gries KS, Trudeau JJ, Reasner D, Rüdell K, Coons SJ, Bush EN, Hanlon J, Abraham L, Vernon M. Response scale selection in adult pain measures: results from a literature review. *J Patient Rep Outcomes*. 2018 Sep 6;2:40.
25. Al-Mahrezi A. Towards Effective Pain Management: Breaking the Barriers. *Oman Med J*. 2017 Sep;32(5):357-358.
26. Hadi MA, McHugh GA, Closs SJ. Impact of Chronic Pain on Patients' Quality of Life: A Comparative Mixed-Methods Study. *J Patient Exp*. 2019 Jun;6(2):133-141.
27. Vaegter HB, Støten M, Silseth SL, Erlangsen A, Handberg G, Sondergaard S, Stenager E. Cause-specific mortality of patients with severe chronic pain referred to a multidisciplinary pain clinic: a cohort register-linkage study. *Scand J Pain*. 2019 Jan 28;19(1):93-99.
28. Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M. *WHO Analgesic Ladder* [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023

- [diperbarui tanggal 23 April 2023; disitasi tanggal 10 Januari 2024]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>
29. Gerriets V, Anderson J, Nappe TM. Acetaminophen [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [diperbarui tanggal 20 Juni 2023; disitasi tanggal 10 Januari 2024]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482369/>
 30. Ohashi N, Kohno T. Analgesic Effect of Acetaminophen: A Review of Known and Novel Mechanisms of Action. *Front Pharmacol*. 2020 Nov 30;11:580289.
 31. Ayoub SS. Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temperature (Austin)*. 2021 Mar 16;8(4):351-371.
 32. Esh CJ, Mauger AR, Palfreeman RA, Al-Janubi H, Taylor L. Acetaminophen (Paracetamol): Use beyond Pain Management and Dose Variability. *Front Physiol*. 2017 Dec 22;8:1092.
 33. Agrawal S, Khazaeni B. Acetaminophen Toxicity [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [diperbarui tanggal 9 Juni 2023; disitasi tanggal 10 Januari 2024]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441917/>
 34. Fisher ES, Curry SC. Evaluation and treatment of acetaminophen toxicity. *Adv Pharmacol*. 2019;85:263-272.
 35. Ghlichloo I, Gerriets V. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [diperbarui tanggal 1 Mei 2023; disitasi tanggal 10 Januari 2024]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>
 36. Queremel Milani DA, Davis DD. Pain Management Medications [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [diperbarui tanggal 3 Juli 2023; disitasi tanggal 10 Januari 2024]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560692/>
 37. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020 Oct;180:114147.
 38. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis*. 2018 Feb 1;9(1):143-150.
 39. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, Silva Junior GBD. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol*. 2019 Jan-Mar;41(1):124-130.
 40. Ershad M, Ameer MA, Vearrier D. Ibuprofen Toxicity [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [diperbarui tanggal 8 Agustus 2023; disitasi tanggal 10 Januari 2024]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526078/>
 41. Mboma O, Wirth S, Aydin M. The Risk of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Pediatric Medicine: Listen Carefully to Children with Pain. *Children (Basel)*. 2021 Nov 13;8(11):1048.
 42. Davis A, Robson J. The dangers of NSAIDs: look both ways. *Br J Gen Pract*. 2016 Apr;66(645):172-3.
 43. Marcum ZA, Hanlon JT. Recognizing the Risks of Chronic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use in Older Adults. *Ann Longterm Care*. 2010;18(9):24-27.
 44. Grewal N, Huecker MR. Opioid Prescribing [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [diperbarui tanggal 21 Juli 2023; disitasi tanggal 10 Januari 2024]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551720/>
 45. James A, Williams J. Basic Opioid Pharmacology - An Update. *Br J Pain*. 2020 May;14(2):115-121.
 46. Cohen B, Ruth LJ, Preuss CV. Opioid Analgesics [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [diperbarui

- tanggal 29 April 2023; disitasi tanggal 10 Januari 2024]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459161/>
47. Dhaliwal A, Gupta M. Physiology, Opioid Receptor [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [diperbarui tanggal 24 Juli 2023; disitasi tanggal 10 Januari 2024]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546642/>
 48. Yang S, Chang MC. Chronic Pain: Structural and Functional Changes in Brain Structures and Associated Negative Affective States. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 26;20(13):3130.
 49. Dydyk AM, Jain NK, Gupta M. Opioid Use Disorder [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [diperbarui tanggal 21 Juli 2023; disitasi tanggal 11 Januari 2024]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553166/>
 50. Taylor KP, Singh K, Goyal A. Fentanyl Transdermal. [Updated 2023 Jul 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555968/>
 51. Arnet I, Schacher S, Balmer E, Koeberle D, Hersberger KE. Poor adhesion of fentanyl transdermal patches may mimic end-of-dosage failure after 48 hours and prompt early patch replacement in hospitalized cancer pain patients. *J Pain Res.* 2016 Nov 9;9:993-999.
 52. Schiller EY, Goyal A, Mechanic OJ. Opioid Overdose [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [diperbarui tanggal 21 Juli 2023; disitasi tanggal 11 Januari 2024]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470415/>
 53. Shah M, Huecker MR. Opioid Withdrawal. [Updated 2023 Jul 21]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526012/>
 54. Phillips JK, Ford MA, Bonnie RJ. 2017. Pain Management and the Opioid Epidemic: Balancing Societal and Individual Benefits and Risks of Prescription Opioid Use. Washington (DC): National Academies Press (US).
 55. Sumitani M, Sakai T, Matsuda Y, Abe H, Yamaguchi S, Hosokawa T, Fukui S. Executive summary of the Clinical Guidelines of Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: second edition by the Japanese Society of Pain Clinicians. *J Anesth.* 2018 Jun;32(3):463-478.
 56. Fornasari D. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: A Review. *Pain Ther.* 2017 Dec;6(Suppl 1):25-33.
 57. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci.* 2017 Nov 21;18(11):2483.
 58. Moraczewski J, Awosika AO, Aedma KK. Tricyclic Antidepressants [internet]. [Updated 2023 Aug 17]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [diperbarui tanggal 17 Agustus 2023; disitasi tanggal 11 Januari 2024]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557791/>
 59. Robinson C, Dalal S, Chitneni A, Patil A, Berger AA, Mahmood S, Orhurhu V, Kaye AD, Hasoon J. A Look at Commonly Utilized Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitors (SNRIs) in Chronic Pain. *Health Psychol Res.* 2022 May 30;10(3):32309.
 60. Hayashida KI, Eisenach JC. Descending Noradrenergic Inhibition: An Important Mechanism of Gabapentin Analgesia in Neuropathic Pain. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1099:93-100.
 61. Taylor BK, Westlund KN. The noradrenergic locus coeruleus as a chronic pain generator. *J Neurosci Res.* 2017 Jun;95(6):1336-1346.
 62. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 29;2013(8):CD006146.