

Definisi Nyeri

(International association for the study of pain)

Pengalaman sensorik &
emosional yang tidak
menyenangkan akibat kerusakan
jaringan yang aktual atau
potensial

LATAR BELAKANG

- ❖ Lebih dari 70% pasien kanker mengalami nyeri dengan berbagai tingkatan.
- ❖ Nyeri kanker dapat ditanggulangi dengan penilaian yang komprehensif dan dengan penatalaksanaan terpadu oleh berbagai disiplin serta partisipasi aktif pasien dan keluarga.
- ❖ Pedoman penatalaksanaan nyeri menurut tangga WHO, Morfin menjafi obat utama dalam penatalaksanaan nyeri kanker berat.
- ❖ Efek samping morfin dapat dicegah dan ditanggulangi.
- ❖ Diperlukan edukasi kepada tenaga kesehatan, pasien dan keluarga tentang nyeri kanker dan penatalaksanaannya.
- ❖ Konsep “*Total Pain-Free*” memerlukan pendekatan psikologis, sosial, kultural dan spritual.
- ❖ Pedoman penatalaksanaan nyeri kanker pada anak seperti pada pasien dewasa , dengan alat penilaian dan dosis yang disesuaikan.

Karakteristik Nyeri

(Akut vs Kronis)

Karakteristik	Akut	Kronis
<ul style="list-style-type: none">▪ Mula terjadi▪ Lama▪ Intensitas▪ Penyebab	<ul style="list-style-type: none">▪ Mendadak▪ Kurang 6 bulan▪ Sedang - berat▪ Specifik / jelas	<ul style="list-style-type: none">▪ Bertahap▪ Lebih dari 6 bulan▪ Sedang - berat▪ Bisa jelas/tidak

Karakteristik Nyeri

(Akut vs Kronis)

Karakteristik	Akut	Kronis
<ul style="list-style-type: none">▪ Respons fisiologis▪ Respon emosi/perilaku▪ Respons thd analgesik	<ul style="list-style-type: none">▪ Aktivitas otonom meningkat▪ Cemas▪ Optimis nyeri akan hilang▪ Nyeri berkurang secara efektif	<ul style="list-style-type: none">▪ Otonom normal▪ Depresi, lesu, diam, menyendiri▪ Sering tidak efektif

Nyeri

Nyeri Nosiseptik:

Rasa nyeri timbul sebagai respons terhadap
cedera /
inflamasi pada jaringan somatik / viseral

Nyeri Neuropatik:

Rasa nyeri timbul akibat cedera pada sistem saraf
sehingga berfungsi secara abnormal

VARIES

Neuropathic Pain

Pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction in the nervous system (either peripheral or central nervous system)¹

Examples

Peripheral

- Postherpetic neuralgia
- Trigeminal neuralgia
- Diabetic peripheral neuropathy
- Postsurgical neuropathy
- Posttraumatic neuropathy

Central

- Poststroke pain

Common descriptors²

- Burning
- Tingling
- Hypersensitivity to touch or

Mixed Pain

Pain with neuropathic and nociceptive components

Examples

- Low back pain with radiculopathy
- Cervical radiculopathy
- Cancer pain
- Carpal tunnel syndrome

Nociceptive Pain

Pain caused by injury to body tissues (musculoskeletal, cutaneous or visceral)²

Examples

- Pain due to inflammation
- Limb pain after a fracture
- Joint pain in osteoarthritis
- Postoperative visceral pain

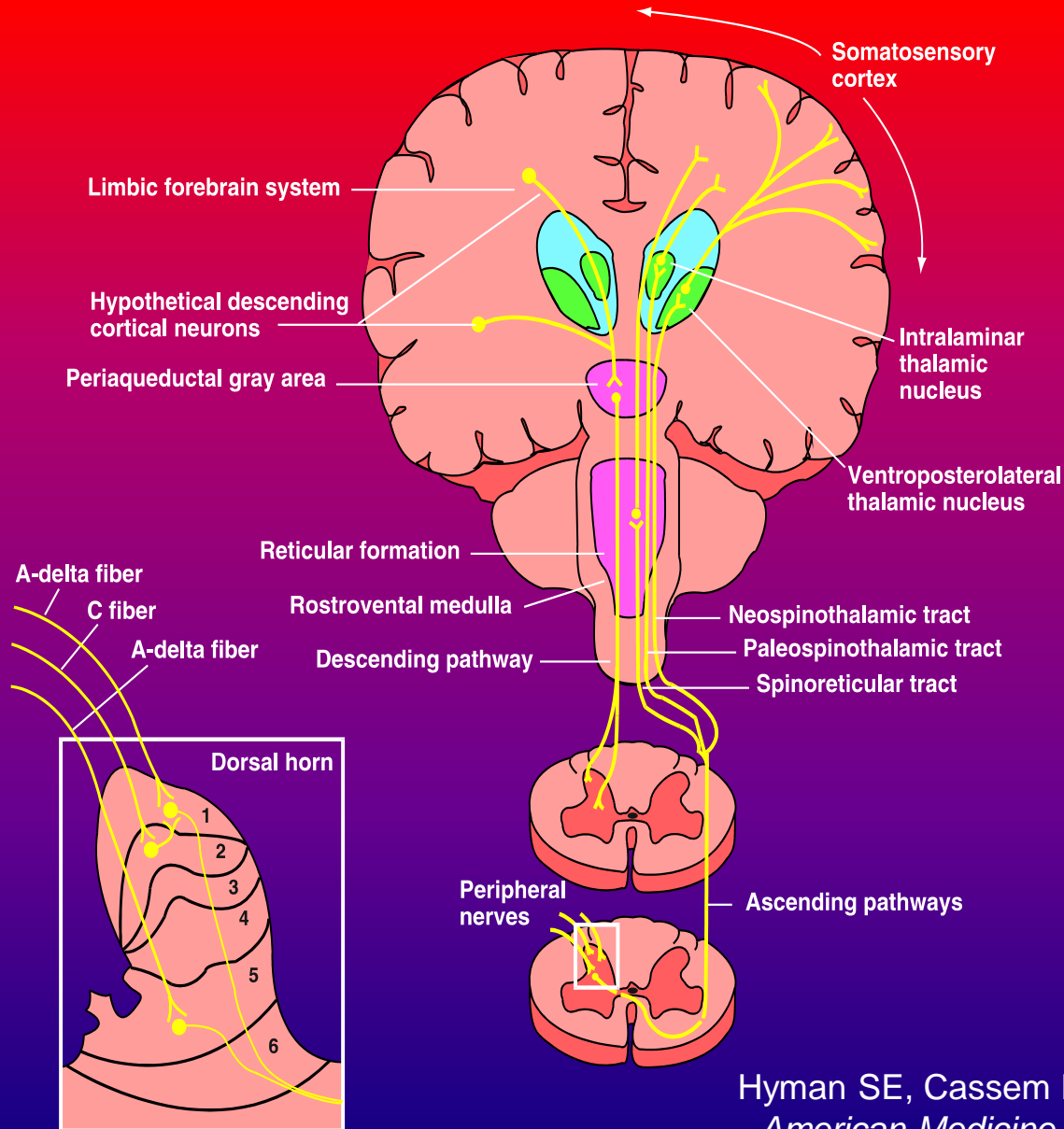
Common descriptors²

- Aching
- Sharp
- Throbbing

1. International Association for the Study of Pain. IASP Pain Terminology.

2. Raja et al. in Wall PD, Melzack R (Eds). Textbook of pain. 4th Ed. 1999.;11-57

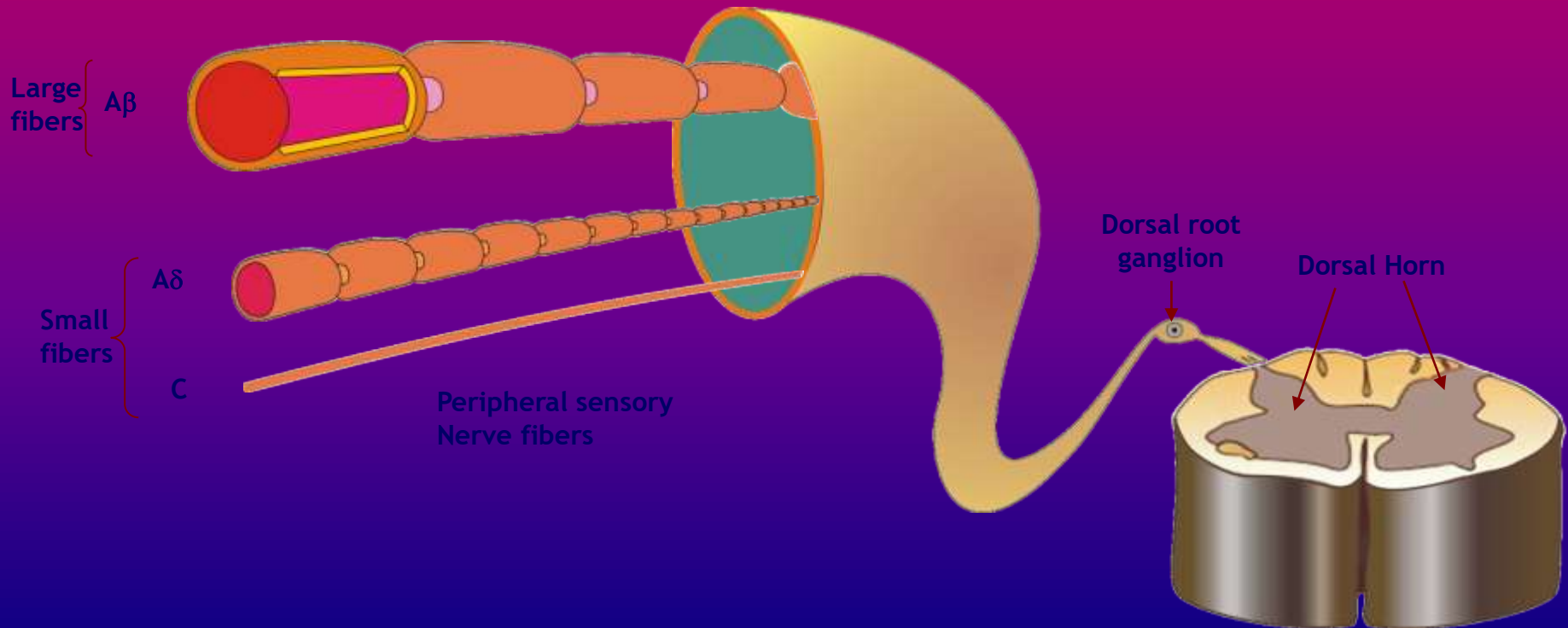
Neuroanatomy of Pain Pathways



Hyman SE, Cassem NH. Pain. In: *Scientific American Medicine, III*. 1996;XIX:chap 11.

There are Two Sensory Afferent Neurons

1. Large myelinated $A\beta$ fibers
 - Very fast conduction velocity
 - Respond to innocuous stimuli
2. Small myelinated $A\delta$ & C unmyelinated fibers
 - Slow conduction velocity
 - Respond to noxious stimuli



Nyeri

Proses elektrokimia :

Tranduksi

stimulasi nyeri → aktivitas listrik (ujung sensoris)

Transmisi

penghantaran impuls nyeri sepanjang saraf sensoris

Modulasi

modifikasi sensasi nyeri oleh neural (Otak)

Persepsi

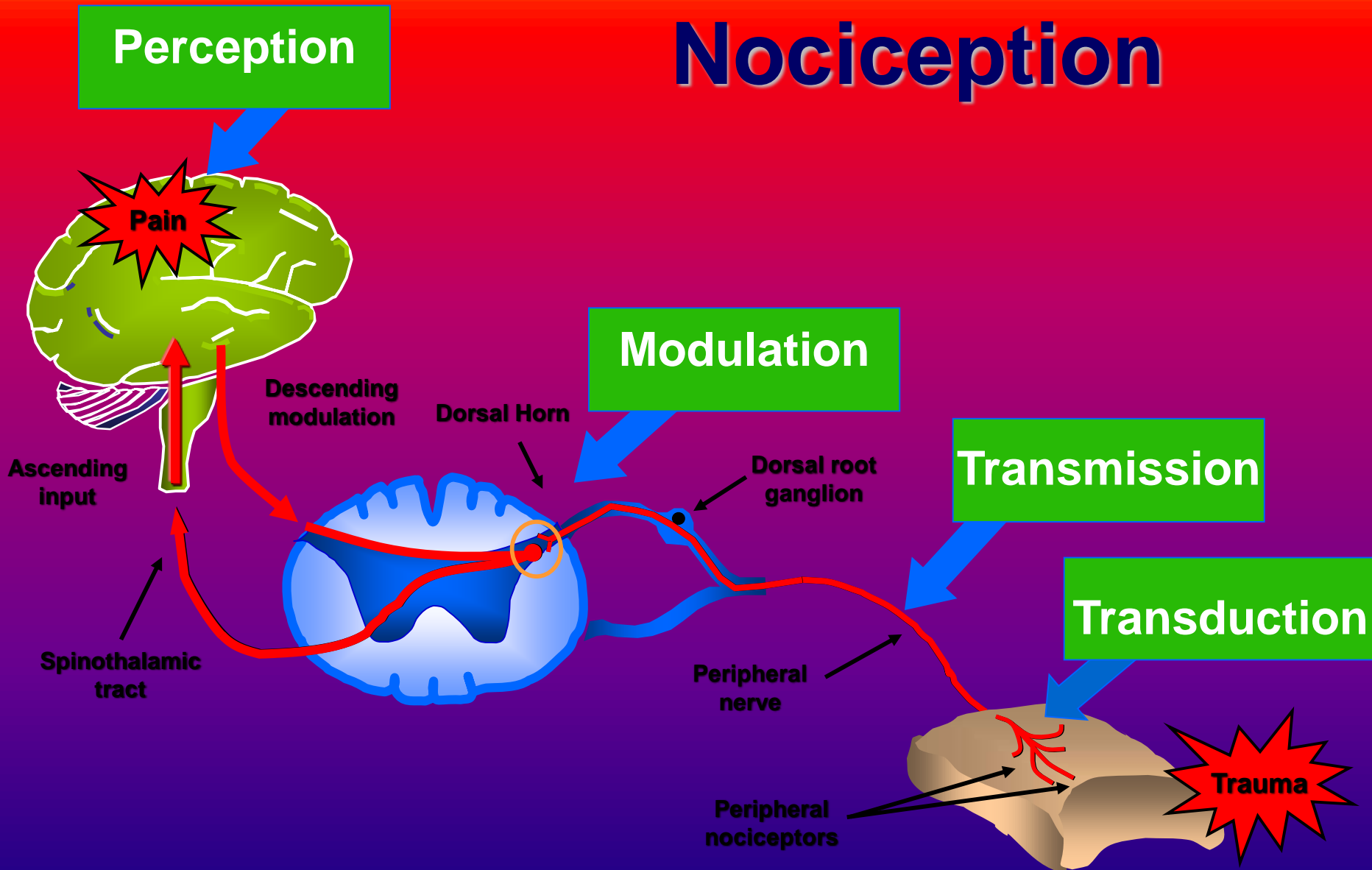
proses diatas berkembang menjadi rasa nyeri

Nyeri

Nosiseptor:

- Ujung saraf yang menerima stimuli nyeri
- Di seluruh tubuh termasuk: kulit & jaringan dalam
- Ada 2 macam serabut Nosiseptor:
 - **Serabut A Delta**
 - besar, bermyelin, cepat :5-50 x cepat vs C
 - Nyeri akut; nyeri tajam
 - **Serabut C**
 - kecil, tak bermyelin, lambat
 - Nyeri kronis & terbakar; nyeri tumpul

Nociception



Tranduksi

- **Stimuli nyeri kuat / lama** → me↓ ambang aktivitas nosiseptor
Stimulus normal → Rasa nyeri
- **Mediator inflamasi** → me ↑ sensitivitas nosiseptor
Stimulus normal → Rasa nyeri
- **Serabut A-delta & C di viseral Normal** → Tidak nyeri
Mediator inflamasi stimulus normal → Rasa nyeri

Transmisi

Penghantaran impuls nyeri dari saraf perifer



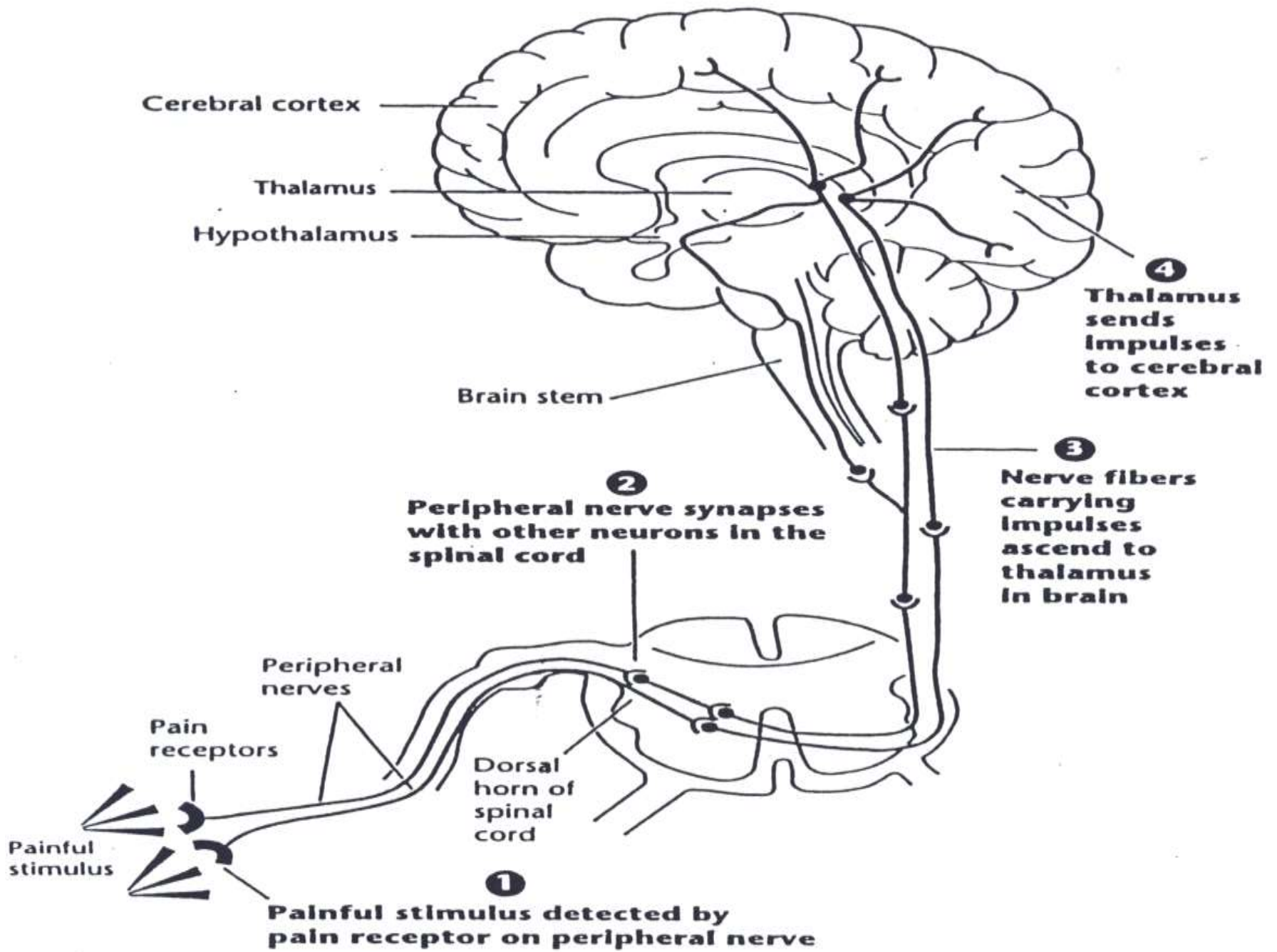
Medulla spinalis



OTAK

(Serabut A → Thalamus → Korteks serebri)

(Serabut C → Batang otak & Hipotalamus)



Modulasi Nosisepsi (Medulla Spinalis)

Stimulator

- Substansi P
- Neurokinin A
- Glutamat
- Aspartat

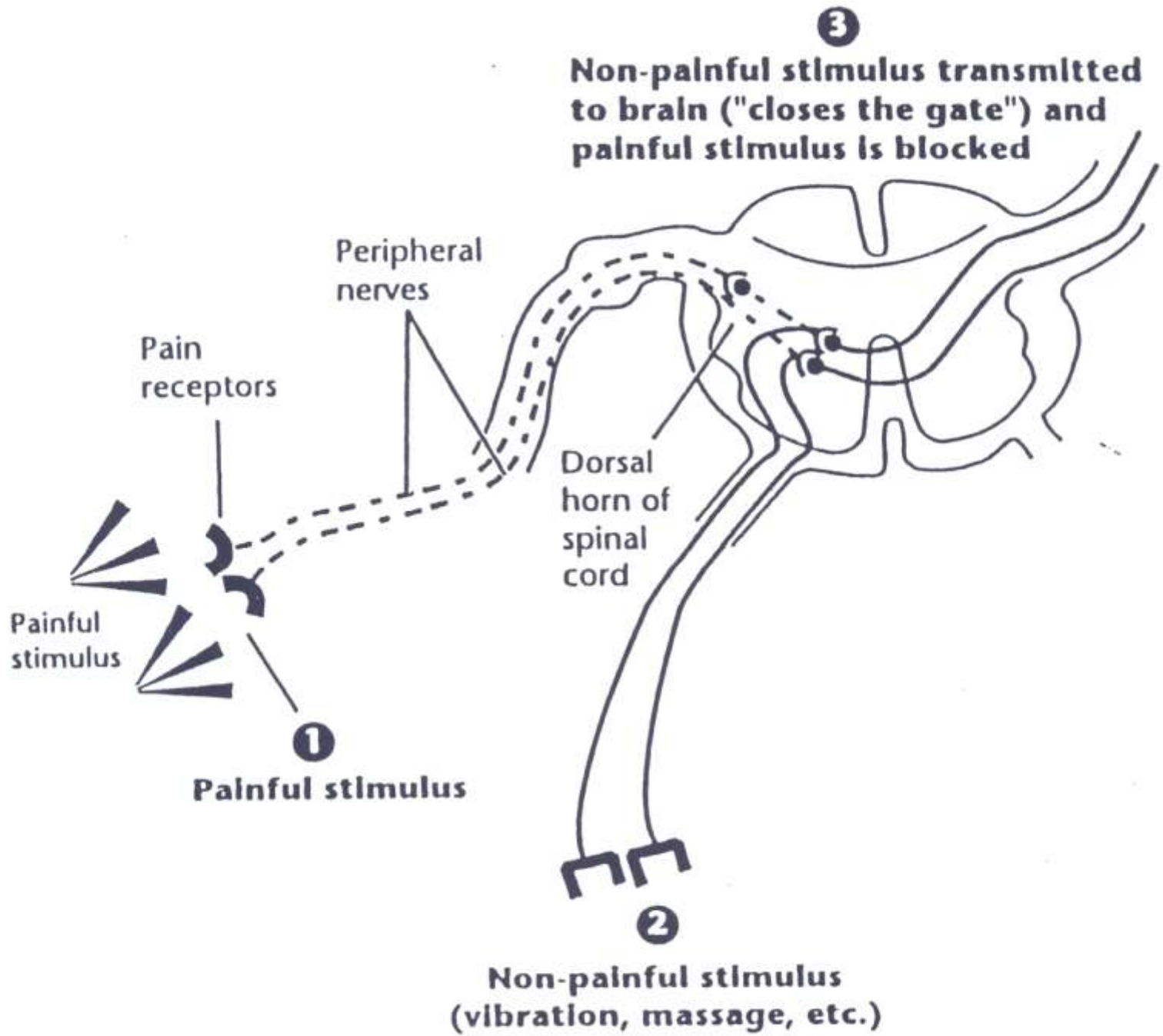
Inhibitor

- Serotonin
- Somatostatin
- Norepinefrin
- GABA
- Endorfin
- Enkefalin
- Dimorfin

Modulasi

I. KONTROL GERBANG SPINA :

- Impuls ascendens non-nyeri:
(kompres panas / dingin, vibrasi, pijatan,
stimulasi listrik → hambat aktivitas serabut
penghantar nyeri**
- Di cornu dorsalis dari medulla spinalis**
- Mekanisme ? --> neurotransmitter penghambat**
- Efektif untuk nyeri yang dihantar oleh serabut
C**



Jalur Desendens

II. JALUR DESENDENS :

- **Sirkuit desendens Medulla Spinalis -- mengontrol aktivitas penghantar nyeri secara selektif dengan cara mengeluarkan “neurotransmitter” penghambat transmisi nyeri (Med spinalis -- Otak)**
- **Neurotransmitter:Endorphin, enkephalin**
- **Jika neurotransmitter ini terikat pada reseptor opioid di saraf medulla spinalis -- transmisi nyeri secara ascenden ke otak akan terhambat -- tidak ada rasa nyeri**
- **Obat opioid kerjanya seperti ini**

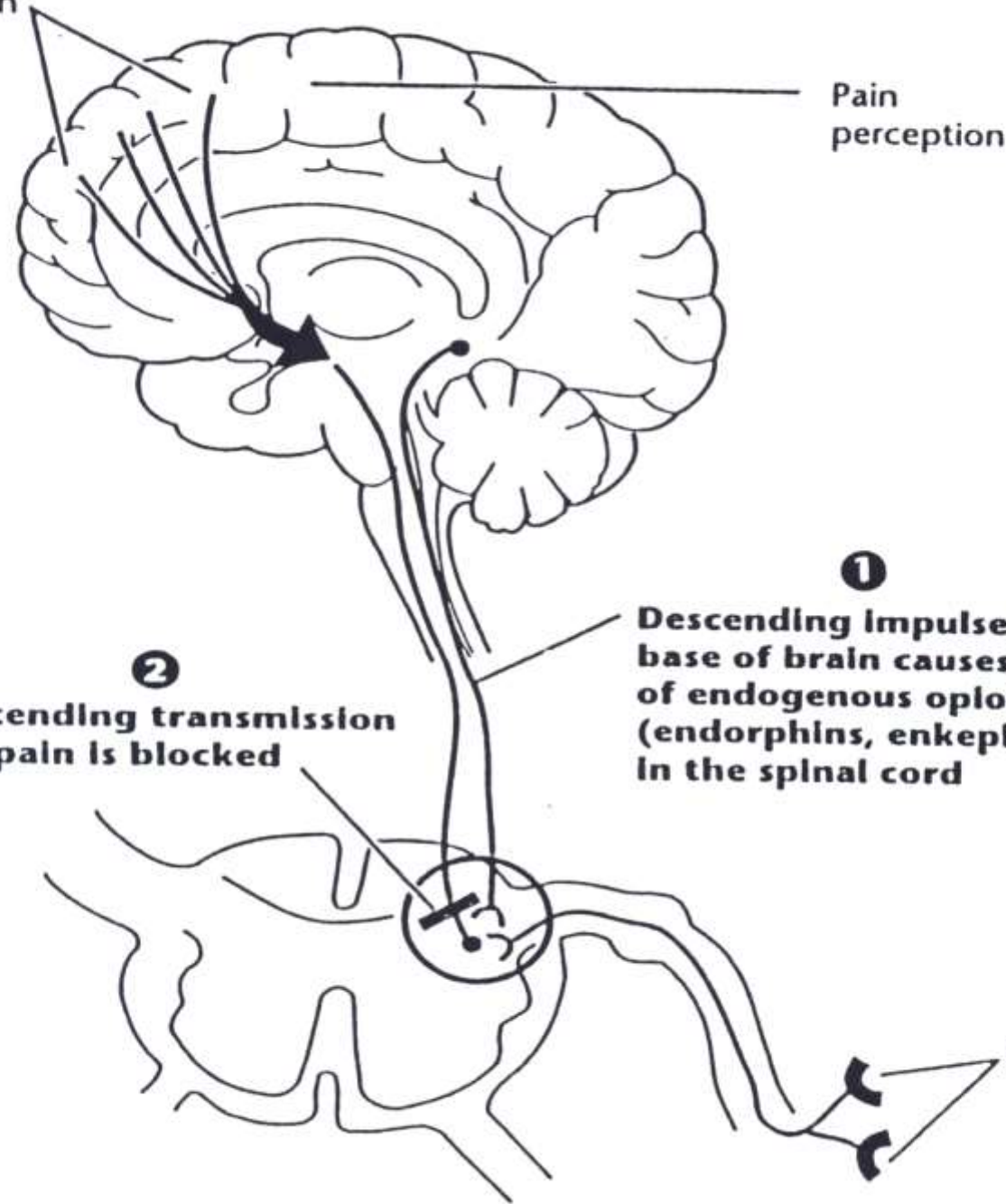
Pain interpretation

Pain perception

2
Ascending transmission of pain is blocked

1
Descending impulse from base of brain causes release of endogenous opioids (endorphins, enkephalins) in the spinal cord

Pain receptor



Persepsi

- **Penafsiran sensasi nyeri di otak**
- **Dalam konteks psikologis, perilaku dan emosi**
- **Nyeri fisik mempengaruhi fungsi psikologis**
- **Dasar terapi non-farmakologik**

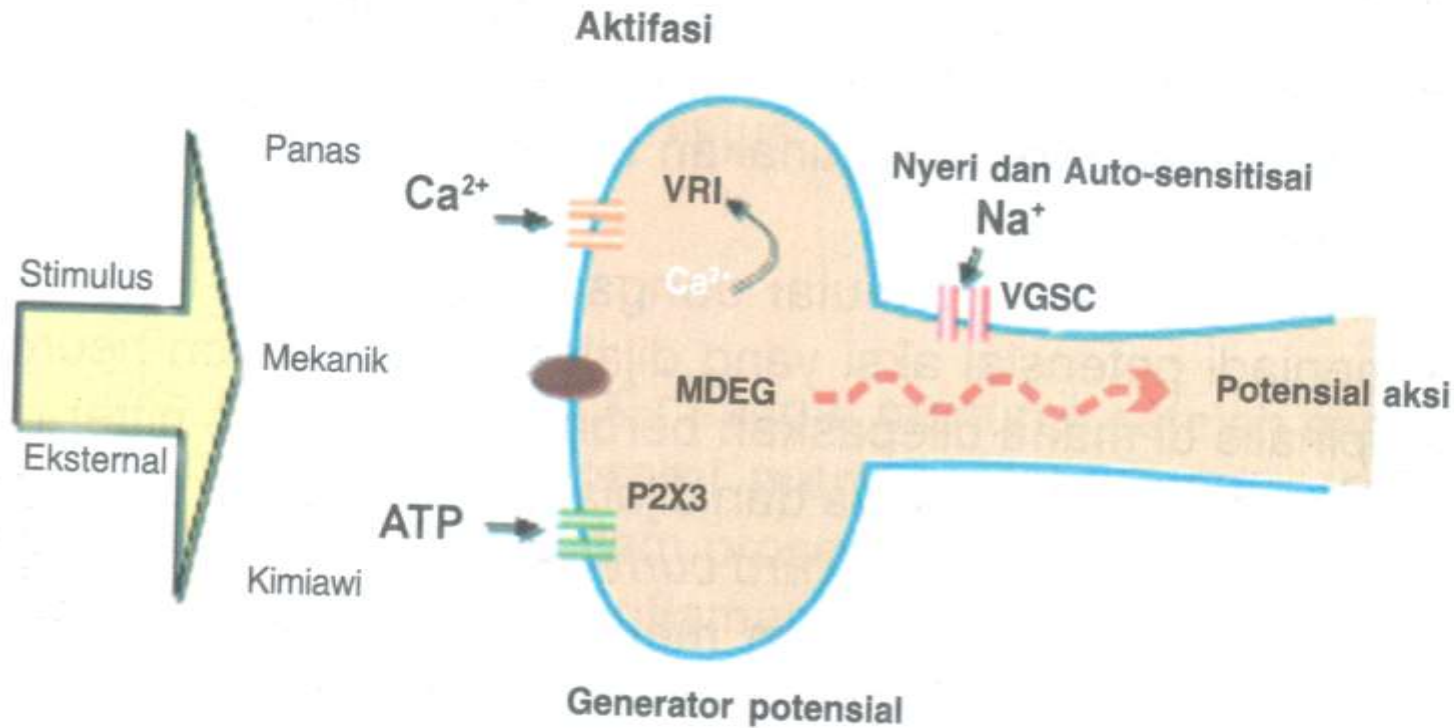
Nosisepsi : sensasi nyeri

- Stimulus : Mekanik : Tekanan
Vibrasi
Thermal : Panas
Dingin
Kimia : Reseptor kapsaisin
- “Vanilloid reseptor” (VR-1)
Sensitif terhadap noxius panas (TRPV I)
- “Vanilloid receptor like” (VRL-1)
Sensitif terhadap noxius panas tinggi

- Pada reseptor mekanis : saluran ion akan membawa \rightarrow Na^+ ke ruang intra seluler
- Terjadi depolarisasi sebagian membran
- Kenaikan Na^+ bangkitkan potensial aksi
 \longrightarrow dijalarkan ke kornu dorsalis
- Proses perubahan stimulus menjadi potensial aksi disebut transduksi

NEUROBIOLOGI DAN MEKANISME NYERI

Stimulus yang datang di reseptor mengubah permeabilitas membran reseptor terhadap berbagai ion terutama Na (lihat gambar III.10)



Gambar III.10. Proses transduksi : reseptor mengubah berbagai stimulus menjadi impuls (listrik) yang mampu menimbulkan potensial aksi di akson untuk dijalarkan ke medula spinalis

Pain Pathway

1. Stimulus memacu nosiseptor melalui “C- Fiber” & “A γ Fiber”
2. Proses perubahan stimulus menjadi potensial aksi disebut transduksi
3. Pada kornu anterior : neurotransmitter glutamat dilepas. Glutamat terikat pada reseptor ‘AMPA’
4. Impuls nyeri melalui traktus spinotalamikus → korteks serebri
5. Pada korteks serebri ditentukan lokasi & interpretasi stimulus nyeri

Transmisi Nosisepsi

Neurotransmitter

Substansi P

Norepinefrin

Neurokinin A

Calcitonin

Gene related

Peptide

Mediator Inflamasi

Bradikinin

Prostaglandin

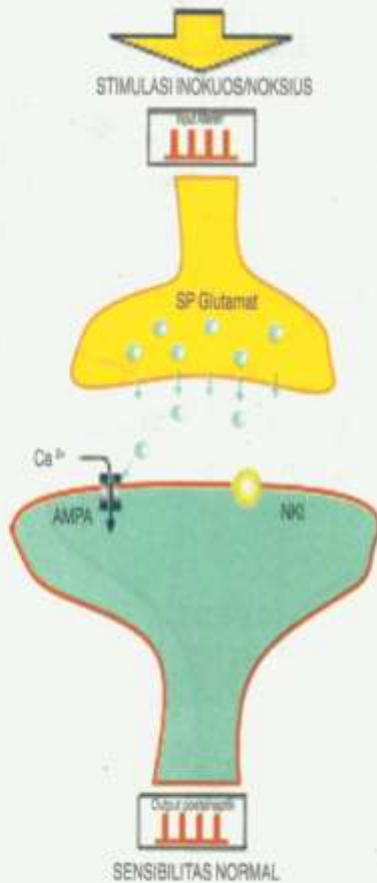
Leucotrin

Serotonin

Histamin

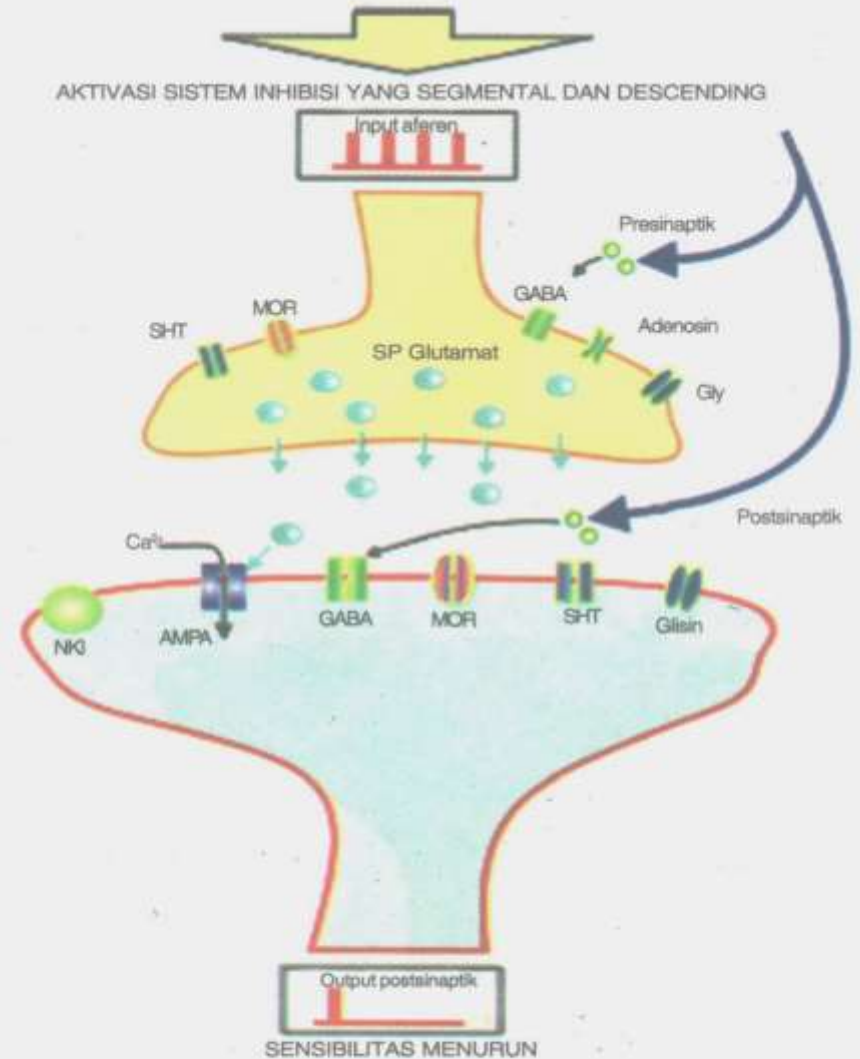
Transmisi normal (normal transmission)

Pada transmisi normal, input sesuai dengan output. Stimulus yang berupa rabaan dirasakan sebagai rabaan atau cubitan dirasakan sebagai cubitan (lihat gambar IV.1. Transmisi normal).



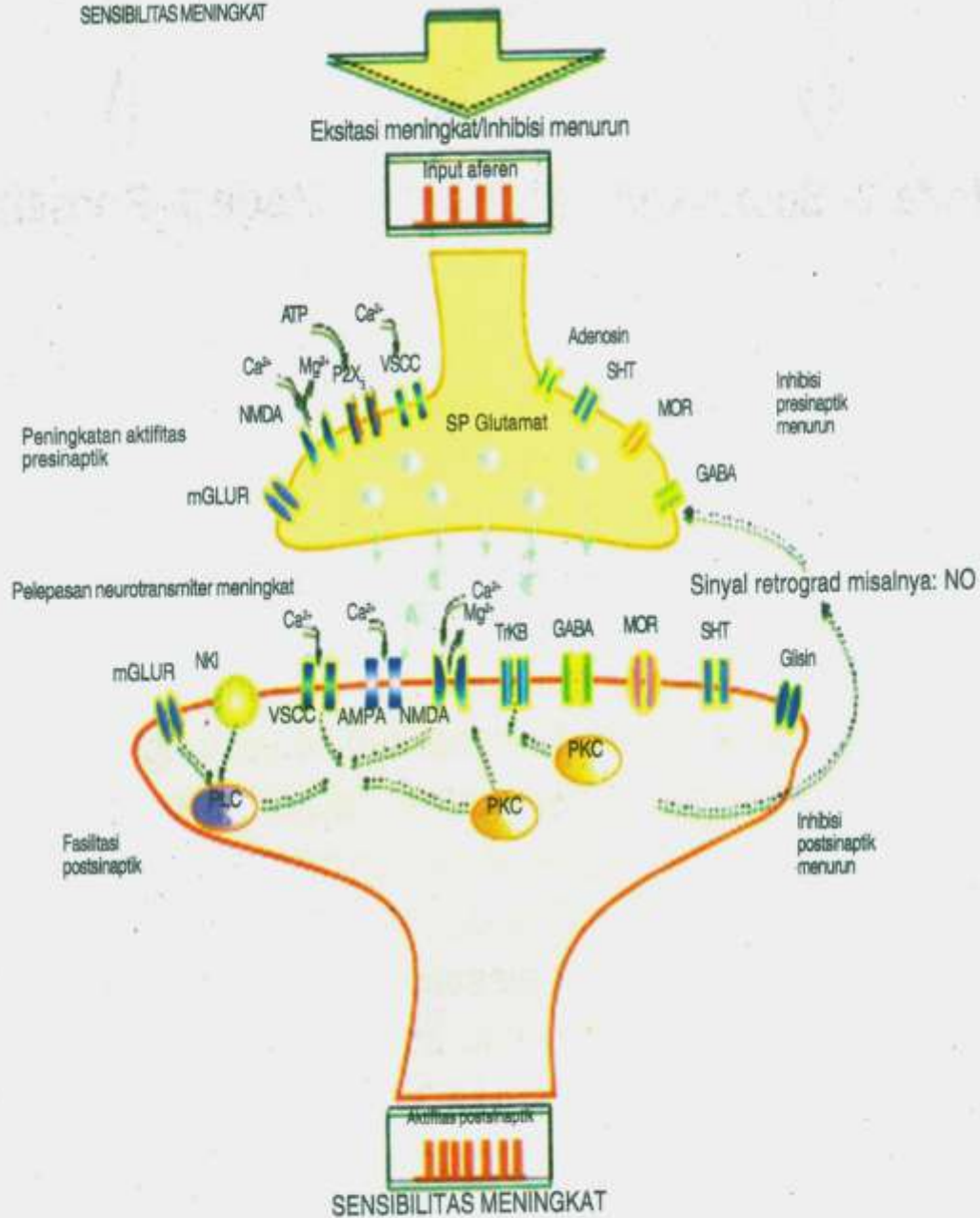
Gambar IV.1. Transmisi normal

Transmisi yang dikurangi/ditekan (supressed transmission)



Gambar IV.2. Penurunan transmisi

SENSIBILITAS MENINGKAT



Gambar IV.3. Transmisi difasilitasi

Mediator Inflamasi

- Pada inflamasi dikeluarkan berbagai mediator inflamasi seperti :
 - Sitokin
 - Bradikinin
 - Prostaglandin
 - Leukotrien
 - Etc
- Mediator inflamasi dapat menyebabkan sensitisasi nosiseptor → timbul nyeri

Bradikinin

- Bradikinin (BK) terbentuk pada kerusakan jaringan.
- BK : dapat hasilkan asam arakhidonat melalui aktivasi PLC & PKC
- BK melalui reseptor B1 mengaktivasi neuron atau sensitisasi melalui prostaglandin. Sedangkan reseptor B2 bersifat konstitusif

Serotonin

- Serotonin (5-HT) dilepaskan oleh platelet yang teraktivasi.
- Bila konsentrasi 5-HT meningkat, terjadi nyeri (5 HT1- 5 HT4)
- Serotonin tampak sebagai penyebab migren dan beberapa bentuk nyeri inflamasi

Sitokin

- Pada saat inflamasi : sitokin (IL-1, TNF α , IL-6) dilepaskan oleh makrofag.
- Terapi dengan antibodi TNF α dilaporkan memperbaiki gejala artritis rematoid (nyeri)
- Beberapa studi membuktikan peranan sitokin dalam inflamasi yang berhubungan dengan hiperalgesia

Glutamat

- Glutamat terdapat di daerah inflamasi dan berperan dalam proses inflamasi.
- Semua reseptor glutamat seperti : NMDA, RAINAS, AMPA terdapat pada nosiseptor.
- Glutamat menyebabkan nyeri melalui aktivasi nosiseptor
- Antagonis NMDA (N-methyl D-aspartate) diteliti untuk terapi nyeri

Prostaglandin

- Prostaglandin (PG) muncul sebagai respon terhadap proses inflamasi
- PG disintesa dari asam arakhidonat
- Asam arakhidonat dirubah oleh enzim siklooksigenase (COX) menjadi Prostanoid (Prostaglandin dan Tromboksan) oleh enzim lipooksigenase PG menjadi Leukotrien

Adenosin Trifosfat (ATP)

- Pada kerusakan jaringan AMP, ADP, dan ATP dilepaskan karena aktivasi nosiseptor
- ATP menyebabkan nyeri melalui reseptor PZx

Nitric Oxide (NO)

- Pada inflamasi terbentuk NO intraseluler
- NO menyebabkan nyeri karena memacu pengeluaran substansi P dan CGRP (calcitonin-gene-related-peptide)

Nerve Growth Factor (NGF)

- NGF berperan dalam pembentukan saluran ion Ca, iNOS, reseptor bradikinin
- Pada inflamasi terjadi peningkatan NGF dan menyebabkan sensitisasi perifer.

MEKANISME NYERI NEUROPATIK

I. Mekanisme Perifer

- 1. Aktivitas ektopik**
- 2. Sensitisasi nosiseptor**
- 3. Interaksi abnormal antar serabut saraf**
- 4. Sensitisasi terhadap katekolamin**

II. Mekanisme Sentral

- 1. Sensitisasi sentral**
- 2. Disinhibisi**
- 3. Reorganisasi struktural**

Dasar Mekanisme Nyeri Neuropatik

Mekanisme Perifer

Hipereksitasi neuron perifer

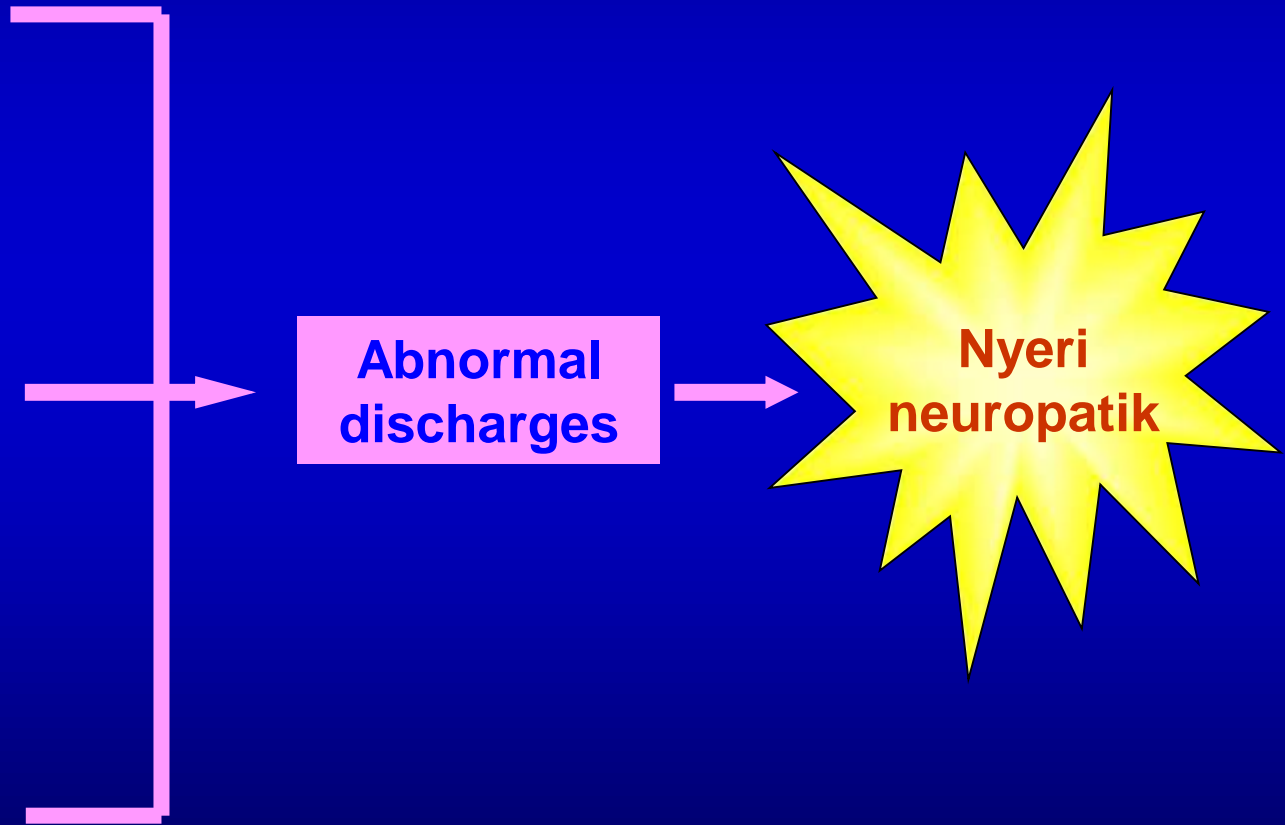
Kehilangan kontrol penghambatan

Mekanisme sentral

Hipereksitasi neuron sentral

Abnormal discharges

Nyeri neuropatik



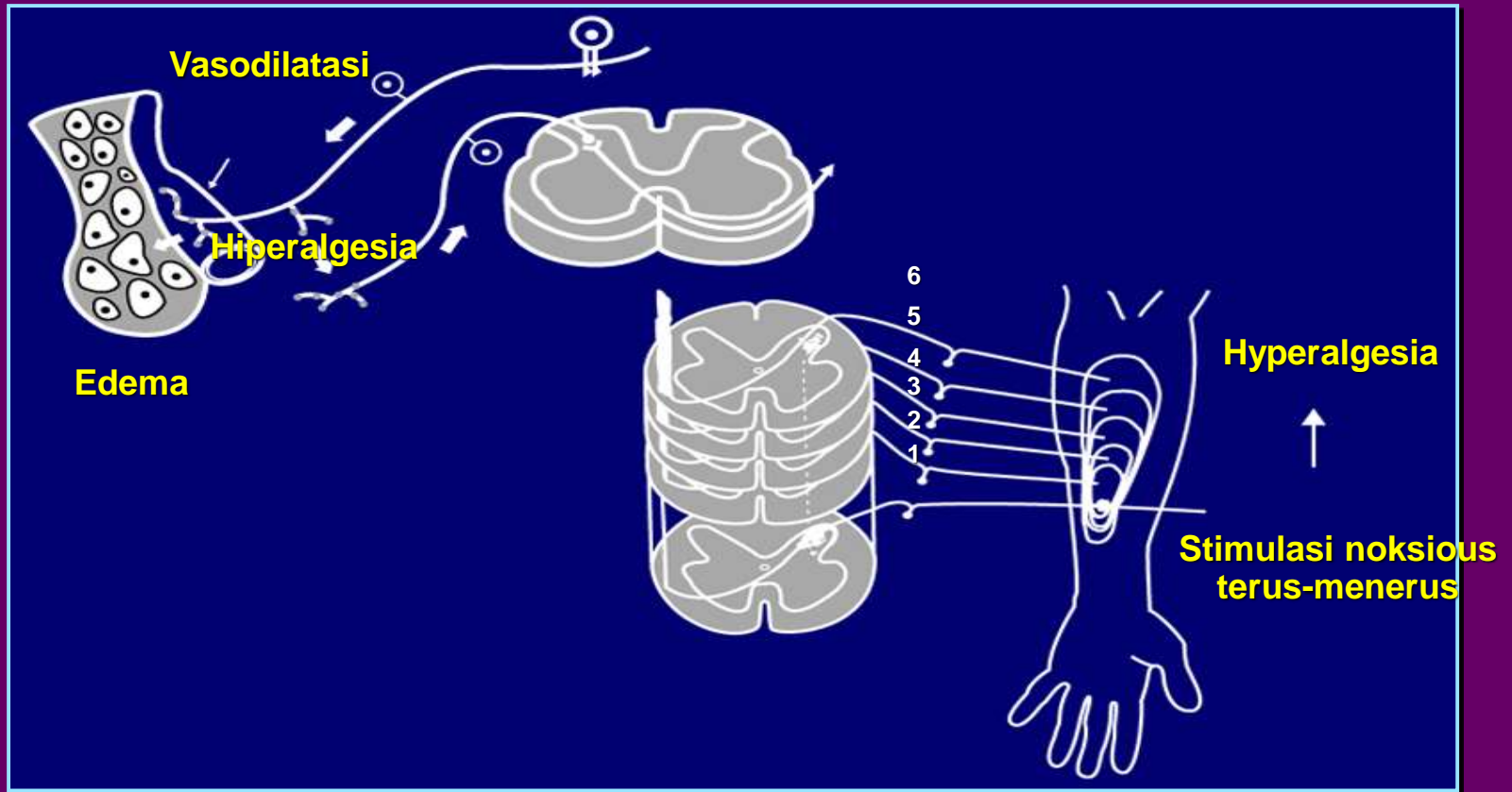
MEKANISME NYERI NEUROPATIK

- **Sensitisasi Perifer**

Dalam keadaan normal, trauma pada jaringan akan mengaktifkan nosiseptor yang kemudian mengirim impuls ke medula spinalis. Aktivitas nosiseptor tersebut akan berkurang dan akhirnya hilang.

Pada keadaan patologis, timbul mediator-mediator inflamasi seperti substansi P, bradikinin, serotonin, dan histamin. Zat-zat ini meningkatkan sensitivitas nosiseptor sehingga terjadi rangsang nyeri yang akan diteruskan ke sistem saraf sentral.

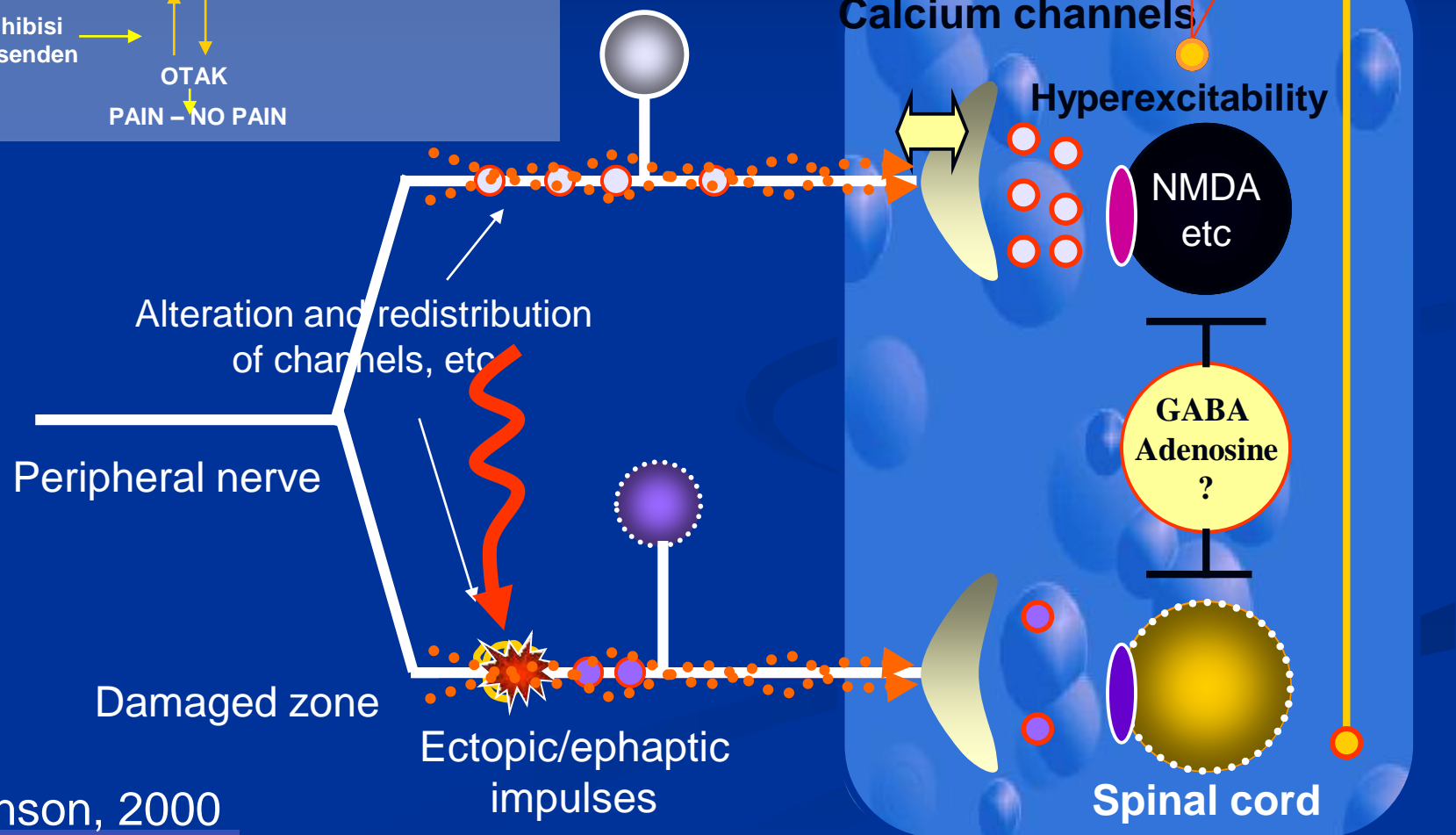
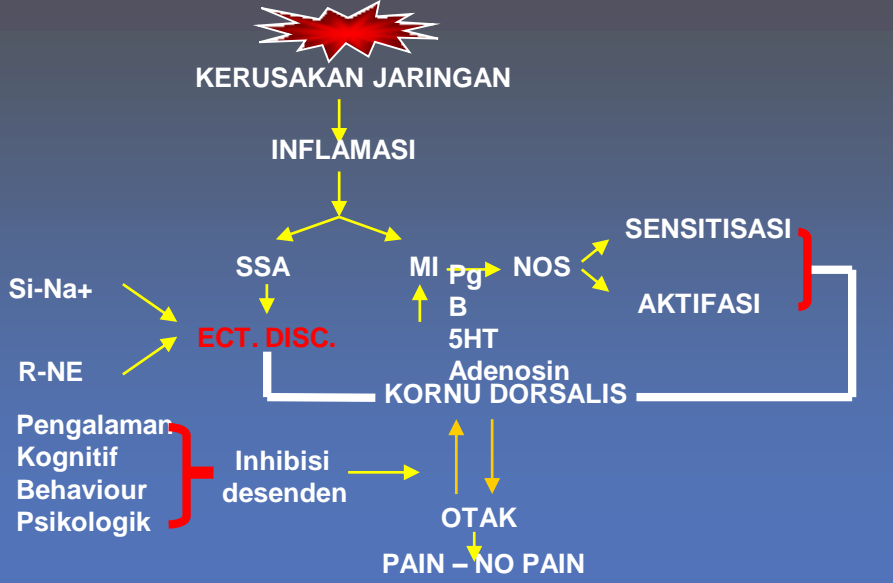
Mekanisme : Sensitisasi Perifer



Aktivitas Ektopik (ectopic discharge)

Setelah trauma pada saraf dapat terjadi akumulasi kanal-kanal Natrium dalam jumlah besar sepanjang serabut saraf tersebut. Kanal-kanal ini menjadi fokus lepas muatan ektopik. Akibatnya timbul impuls meskipun tidak ada stimulus

Mekanisme Perifer



Dickenson, 2000

Modifikasi Meliala, 2003

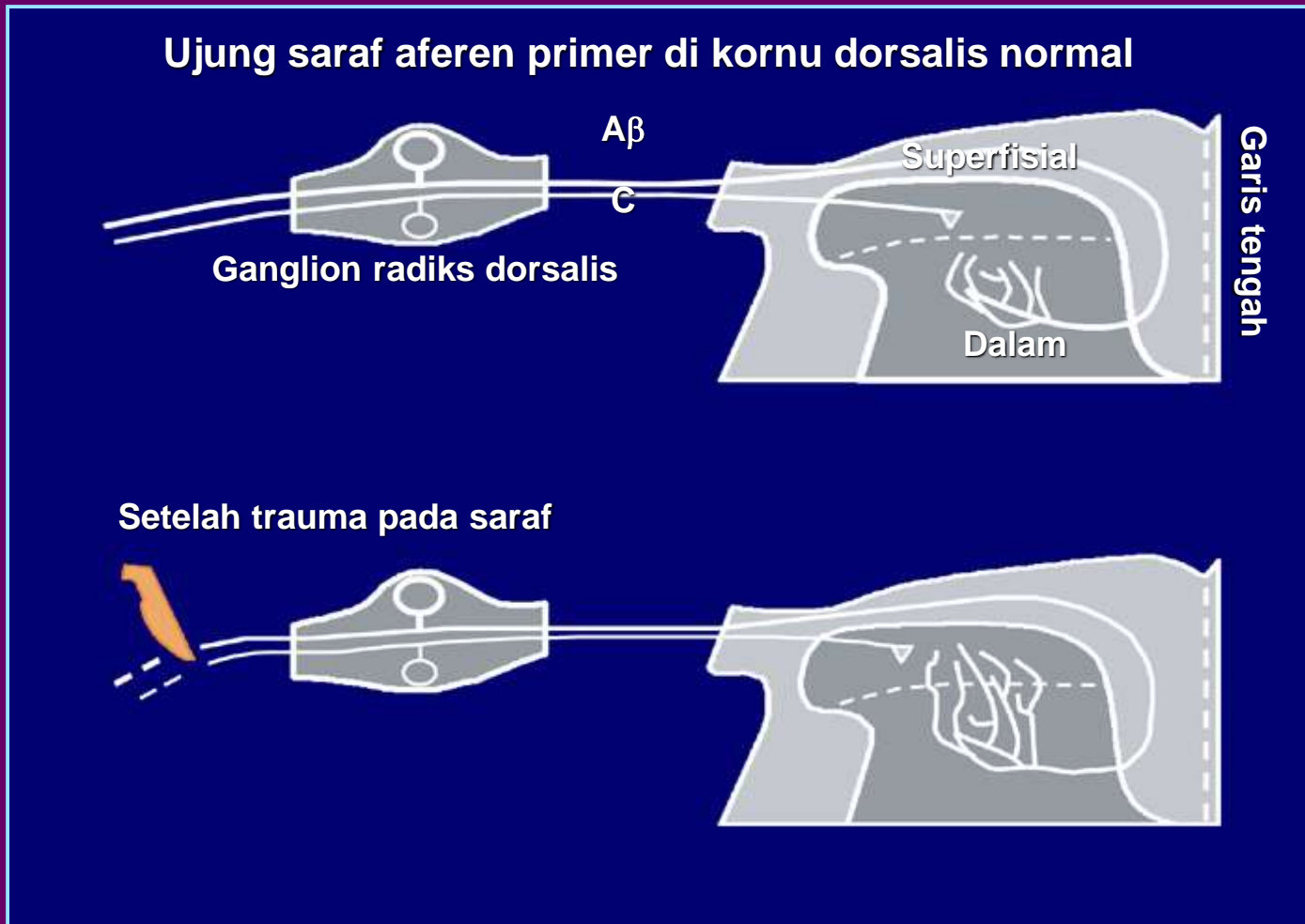
Sensitisasi Sentral (wind up)

Rangsang nyeri normalnya dihantarkan oleh serat C dan serat $A\delta$. Setelah trauma pada saraf, serat $A\beta$ yang normalnya hanya menghantarkan impuls sentuhan, sekarang juga menghantarkan nyeri dengan nilai ambangnya yang lebih rendah, sehingga stimulus yang normalnya tidak nyeri, kini terasa nyeri (peningkatan respons nyeri dan penurunan nilai ambang).

Reorganisasi Sentral (serat A β)

Setelah trauma tertentu, ujung serat C mengalami atrofi dan terjadi penyebaran ujung-ujung serat A β ke kornu dorsalis yang biasanya hanya menerima ujung serat C dan A δ . Akibatnya sentuhan ringan pun dianggap nyeri.

REORGANISASI SENTRAL (ALODINIA)



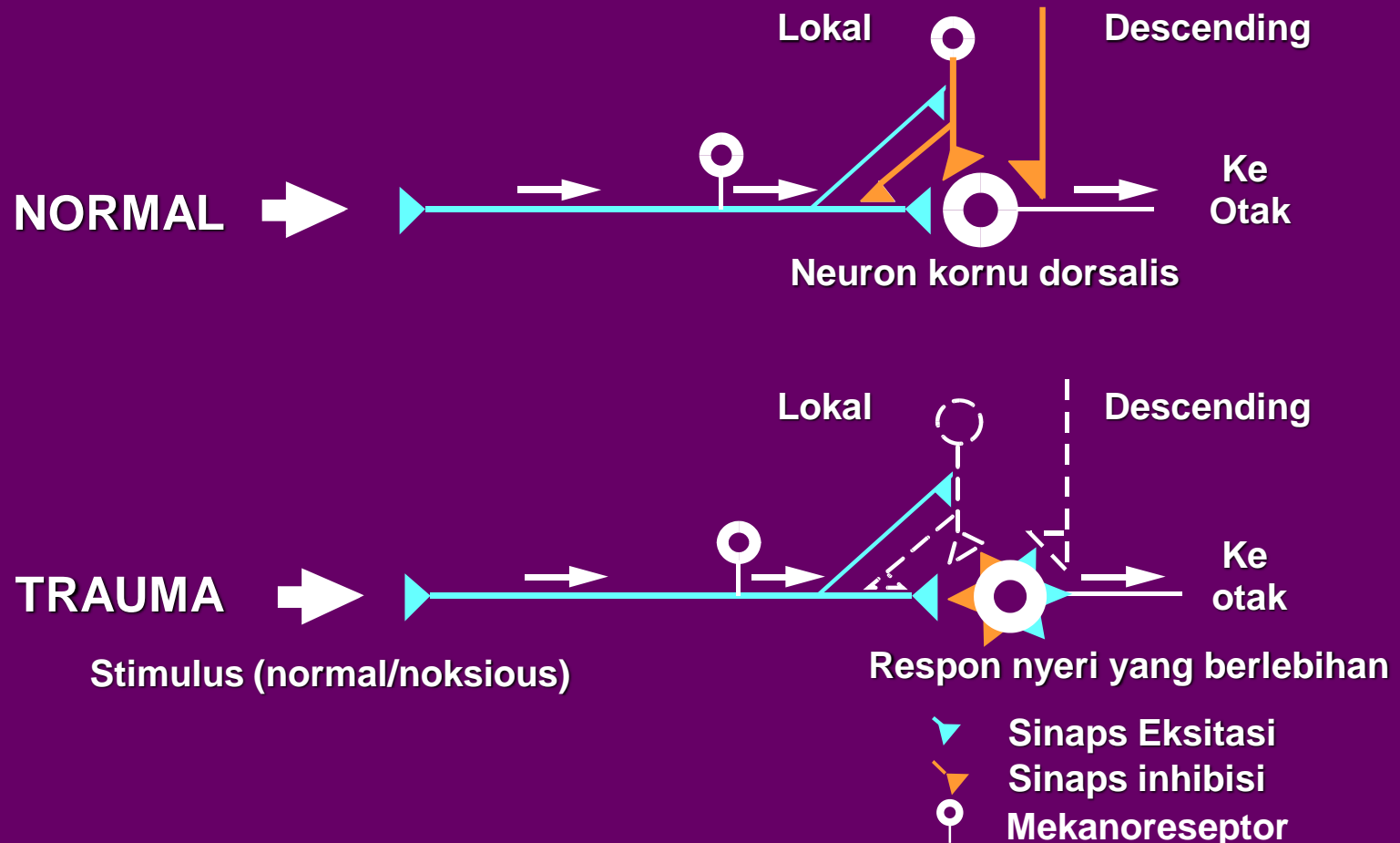
Hilangnya Kontrol Inhibisi (disinhibisi)

Disinhibisi berarti hilangnya kontrol inhibisi pada neuron-neuron kornu dorsalis sehingga impuls saraf akan diteruskan ke otak secara tidak terkontrol dan berlebihan.

Inhibisi yang dikenal berasal dari interneuron inhibitor pada tingkat medula spinalis yang diperantarai oleh neurotransmitter, seperti GABA dan glisin. Sedangkan kontrol inhibisi dari otak diperantarai oleh opioid endogen, serotonin, dan noradrenalin.

Alodinia

Hilangnya Kontrol Inhibisi



KLASIFIKASI NYERI

Tabel 1

JENIS NYERI

Nyeri Nociceptive :

- Superficial
- Dalam
- Visceral
- Nyeri Neuropatik :

SIFAT NYERI

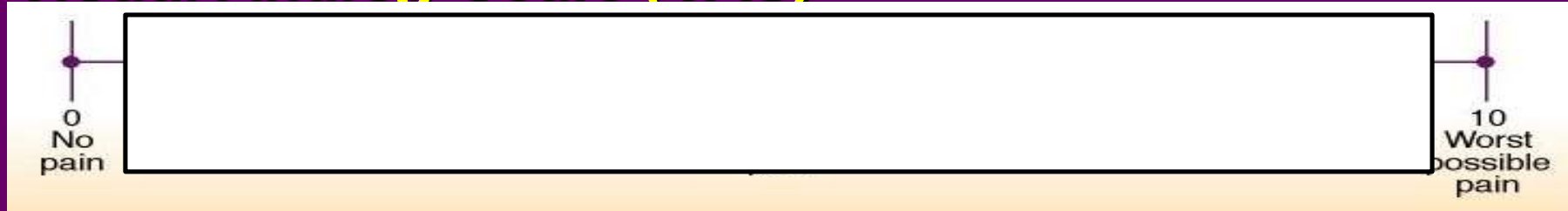
- Tajam, pedih, panas, menyengat, berdenyut, lokasi jelas.
Contoh: luka di kulit, mukosa, uretra, anus
- Tumpul, berdenyut, tegang, menusuk, lokasi jelas.
Contoh: metastase tulang, nyeri sendi, ligamen, otot
- Tajam, dalam, kolik
• Contoh: obstruksi pada organ.
• Tajam, berdenyut.
• Contoh: peregangan kapsul liver
• Lokasi nyeri menyebar tidak jelas (*referred pain*)
- Seperti terbakar, tertusuk-tusuk, tertikam, sengatan listrik, kadang disertai nyeri dalam.
• Lokasi menjalar sesuai dermatom.
• Disertai kehilangan rasa pada daerah yg nyeri
• *Allodinia* atau hiperestesia

HAL-hal Penting dalam Anamnesa

Tabel 2:

Lokasi	- Satu / beberapa tempat
Karakteristik	<ul style="list-style-type: none"> - Waktu timbul: mendadak/bertahap,persisten/hilang-timbul. - Faktor pencetus: gerak,batuk,makan dll. - Penyebaran: +/-, sesuai dermatom atau <i>referred pain</i>. - Faktor yang memperberat/memperingan - Sifat : --lihat Tabel 1— - Intensitas nyeri: --lihat skala nyeri--
Riwayat kanker	<ul style="list-style-type: none"> - Primer / metastase - Pengobatan : kemoterapi, radiasi, operasi dll
Pengobatan	<ul style="list-style-type: none"> - Analgesia , efek samping - Obat lain termasuk terapi komplementer - Respon pengobatan
Co – morbiditas	<ul style="list-style-type: none"> - Gangguan fungsi ginjal,hati,jantung,paru,DM,dll - Gangguan kognitif - Gangguan nyeri kronik lain
Psikososial dan spiritual	<ul style="list-style-type: none"> - Emosi : cemas, depresi dll - Efek pada aktifitas sehari-hari, pola tidur,nafsu makan. - Efek pada fungsi sosial ekonomi

Visual Analog Scale (VAS)



Numeric Pain Rating Scale (NPRS)



Faces Pain Rating Scale (untuk anak)



SKALA NYERI

Tabel 3: FLACC Scale

Kategori	0	1	2
Wajah	Ekspresi ttt, senyum	Sesekali berkerut	Sering / selalu menggertakan gigi
Tungkai	Posisi normal/relaks	Tegang,sesekali menendang	Menendang, dilipat
Aktifitas	Normal,gerakan mudah	Menggeliat	Kaku,menyentak
Tangisan	Tidak menangis	Mengaduh	Menjerit
Kemudahan dibujuk	Mudah ditenangkan	Tenang dengan pelukan, usapan	Sulit ditenangkan

Prinsip terapi nyeri

I. Terapi farmakologik

- Analgesik non opioid
- Analgesik opioid
- Analgesik ajuvan
- Analgesik topikal

II. Terapi non farmakologik

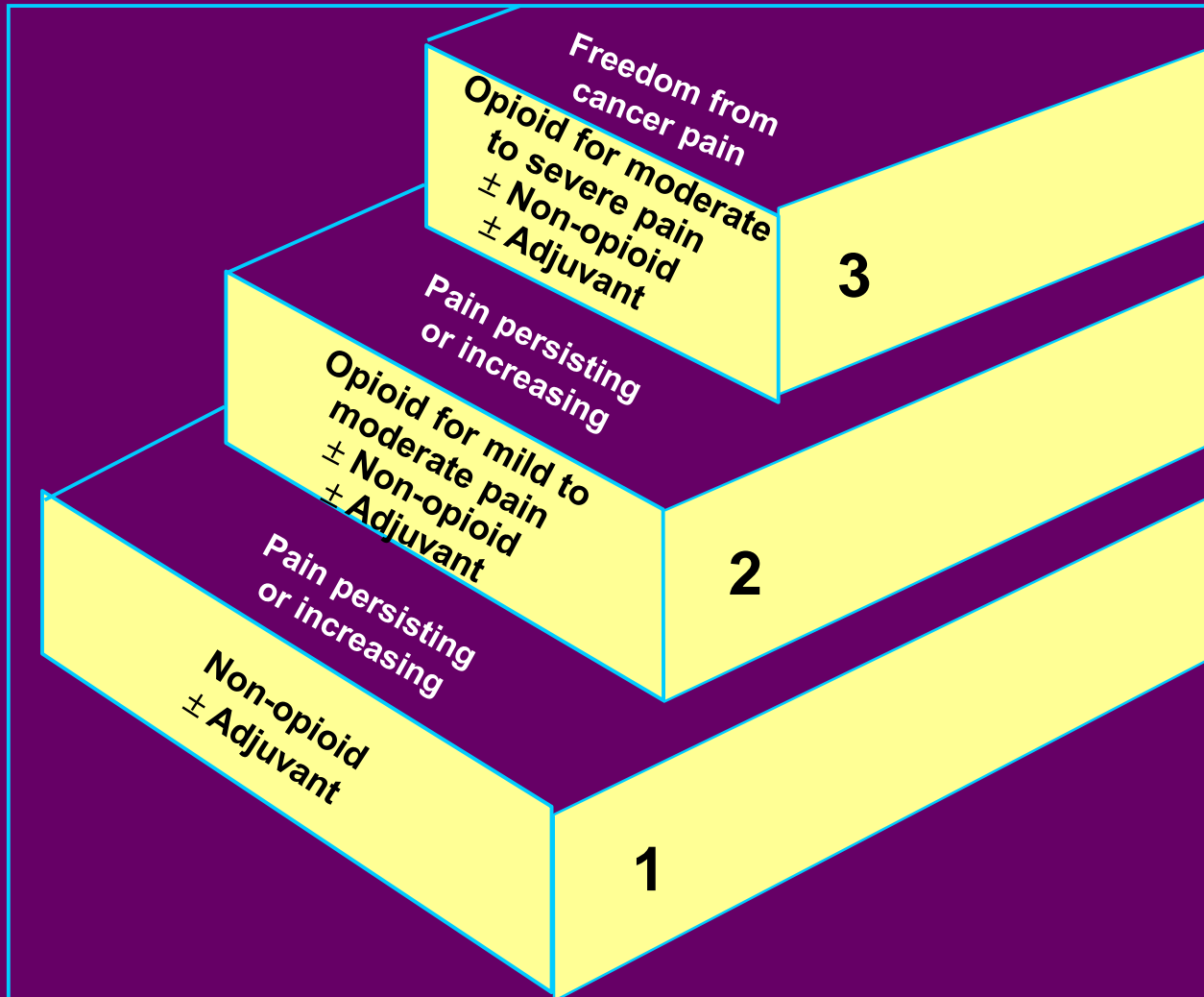
- Terapi fisik
- Terapi pikiran
- Terapi enersi

III. Terapi invasif non bedah

- Blok saraf
- Suntikan botox

IV. Terapi bedah

WHO Analgesic Ladder



MATUR SUWUN

