

PENANGANAN NYERI PADA KANKER SERVIKS STADIUM LANJUT

I Ketut Suwiyoga
Lab Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Denpasar

Abstrak

Dalam tiga decade terakhir di Indonesia, kanker serviks menempati urutan pertama dan pembunuh utama wanita akibat kanker. Sebagian besar kanker serviks terdiagnosis pada stadium lanjut, bahkan terminal. Kondisi ini mengakibatkan modalitas terapi operatif, sitostatika, dan radiasi tidak memuaskan sehingga dipilih terapi paliatif. Karena nyeri merupakan keluhan tersering pada kanker serviks maka penanganan nyeri menjadi prioritas. Nyeri dapat dikatakan dan diekspresikan, namun sulit untuk diterangkan dan sampai saat ini belum ada alat ukur obyektif untuk menilai derajat nyeri sehingga agak sulit menilai berat ringannya nyeri dengan tepat.

Kata kunci: kanker serviks stadium lanjut, terapi paliatif, nyeri.

PENDAHULUAN

Kanker serviks masih merupakan masalah kesehatan perempuan karena insiden dan angka kematiannya yang tinggi. Kanker serviks adalah penyebab kematian kedua tersering pada wanita umur 15-34 tahun dan merupakan penyebab utama kematian pada wanita umur 35-54 tahun.¹ Angka kematian yang tinggi berhubungan dengan keterbatasan sumber daya manusia, sarana dan prasarana, pengetahuan/pendidikan masyarakat, dan kebudayaan kesehatan.^{1,3,4} Akan tetapi faktor yang paling menonjol adalah keterlambatan diagnosis kanker serviks dimana sebagian besar terdiagnosis pada stadium invasif, stadium lanjut, bahkan stadium terminal.^{2,8} Karena itu, terapi operatif, sitostatika, radiasi baik secara sendiri maupun secara kombinasi tidak memuaskan, sehingga pilihan terapi adalah paliatif. Terapi paliatif ini terutama ditujukan kepada nyeri akibat kanker serviks, perdarahan pervaginam, gagal ginjal, dan lain-lain akibat metastasis. Keluhan nyeri adalah paling menonjol pada kanker serviks pada stadium lanjut dan terminal. Rujukan kanker serviks karena masalah nyeri adalah \pm 49% pada stadium invasif dan \pm 60% pada stadium terminal.^{4,6,9} Kelompok ini memerlukan metode penyembuhan nyeri yang dapat membuat mereka rawat jalan dengan morbiditas yang minimal. WHO menyebutkan bahwa dua-pertiga dari penderita penyakit kanker akan meninggal karena penyakitnya dan bahwa dalam perjalanan penyakitnya 45-100% dari mereka akan mengalami nyeri yang ringan sampai berat. Laporan dari negara maju menunjukkan bahwa pada saat ini 50-80% nyeri kanker tidak mendapat pengelolaan yang adekwat. Sesungguhnya 80-90% nyeri kanker dapat ditanggulangi jika hal tersebut dilakukan sesuai dengan prosedur pengelolaan penderita nyeri kanker yang dianjurkan oleh WHO.³

Dibawah ini akan diutarakan tentang terapi nyeri pada kanker serviks

KANKER SERVIKS STADIUM LANJUT

Pada stadium lanjut, kanker servik menyebar ke struktur yang berada di dekatnya dan organ viscera. Hal ini dapat menimbulkan beberapa gejala antara lain, nyeri yang sering kali hebat dan sulit ditangani akibat terkenanya saraf. Edema kaki oleh karena obstruksi kelenjar limfe dan pembuluh darah. Perluasan ke kandung kencing dan rektum bisa ditandai dengan timbulnya disuria, hematuria,

diare, tenesmus, dan perdarahan rektum. Apabila sudah terjadi pembentukan fistel, dapat menyebabkan timbulnya inkontinensia.¹ Pada awalnya, sel-sel kanker menginvasi stroma serviks di mana terdapat jalan ke rongga vaskular-limfe. Begitu terjadi invasi ke rongga vaskular-limfe, maka risiko penyebaran ekstraservikal terbuka.^{1,14} Kanker serviks menyebar secara kontak langsung dengan organ yang berdekatan dan dengan embolisasi melalui saluran limfe ke kelenjar limfe regional. Penyebaran melalui pembuluh darah jarang, kecuali untuk tipe histologis tertentu seperti *small cancer*, atau *adenosquamous cancer*. Terdapat 3 jalur utama penyebaran langsung kanker servik: penyebaran lateral, penyebaran inferior, penyebaran superior. Penyebaran lateral merupakan jalur utama penyebaran kanker servik melalui kelenjar limfe paraservikal ke parametrium dan akhirnya ke struktur dinding lateral pelvis. Tipe penyebaran ini sering kali mengenai ureter diatal, sehingga menyebabkan obstruksi ureter dan bahkan hilangnya fungsi ginjal. Ke inferior, kanker serviks menyebar dengan kontak langsung ke stroma vagina dan sering menggantikan epitel vagina bagian atas. Dengan invasi selanjutnya dari tumor ke kelenjar limfe subvagina, terdapat penyebaran ke vagina bagian bawah dimana metastase ke kelenjar inguinale dapat terjadi. Kanker serviks dapat juga menyebar ke superior sehingga mengenai endoserviks proksimal dan segmen bawah rahim.¹ Kelompok kelenjar limfe regional primer dimana kanker serviks dapat melakukan metastase adalah kelenjar limfe iliaka interna, obturator, iliaka eksterna dan iliaka komunis. Setelah mengenai kelenjar limfe regional, kanker servik menyebar ke luar pelvis sampai mengenai rantai para-aorta dan akhirnya kelenjar supraklavikular.^{1,4} Sekitar 40-45% penderita dengan kanker invasif mengalami kekambuhan atau penyakit yang menetap setelah radioterapi. Setelah terapi radiasi, akan ditemukan kekambuhan pada daerah parametrium termasuk dinding pelvis sebanyak 43%, pada servik, uterus dan vagina sepertiga atas 27%, pada duapertiga vagina bagian bawah dan daerah jauh yang lain 6%. Setelah histerektomi radikal, angka kekambuhan pada vagina bagian atas sebanyak 25%. Manifestasi klinis terjadinya kanker servik rekuren bervariasi dan seringkali insidious. Beberapa wanita mengeluhkan hilangnya nafsu makan yang sangat dan menurunnya berat badan walaupun pada pemeriksaan fisik tidak didapatkan adanya kelainan. Gejala trias hilangnya berat badan, edema kaki unilateral dan nyeri pelvis, nyeri punggung bawah dan ekstremitas sangat tidak menyenangkan. Edema kaki biasanya merupakan akibat dari obstruksi kelenjar limfe dan atau oklusi sistem vena iliofemoral oleh kelenjar limfe yang telah diganti oleh kanker metastase. Kemudian rasa nyeri yang menjalar ke sisi anterior sampai sisi medial dari paha, mencurigakan terjadinya kompresi nervus femoral. Penderita lain melukiskan nyeri pada pantat atau nyeri yang terletak di dalam atau di pusat pelvis.^{1,4} Pada saat ini, pada penderita yang sebelum terapi tidak mengalami kesulitan berkemih, akan mengalami obstruksi ureter. Walaupun obstruksi ureter dapat disebabkan oleh karena fibrosis akibat radiasi, tetapi hal ini sedikit jarang dibandingkan obstruksi ureter yang disebabkan oleh karena perjalanan penyakitnya sendiri, yaitu sebanyak 80-90%. Kurang dari 10% penderita akan mengalami metastase ke paru-paru, dimana pada stadium awal biasanya bersifat asimtomatis. Dengan berjalannya penyakit, maka penderita akan mengeluh batuk, hemoptisis dan nyeri dada. Penyakit paru stadium akhir akan ditandai dengan dyspnea yang berat dan hipoxemia, yang akhirnya akan menyebabkan kematian.¹ Metastase ke tulang sangat jarang, dilaporkan terjadi

pada 1,8% dari 644 wanita dengan kanker servik invasif. Walaupun hal ini jarang, namun dapat memberikan manifestasi klinis yang dramatik, yaitu nyeri hebat dan kebingungan yang disebabkan oleh hiperkalsemia. Mekanisme yang paling sering sampai terjadi metastase ke tulang ialah karena terkenanya kelenjar para-aorta ke tulang vertebrae yang berdekatan walaupun penyebaran hematogan dapat terjadi.¹ Kerusakan saluran cerna pada penderita yang mendapat radiasi, memerlukan penanganan khusus dan menimbulkan dilema diagnostik dan terapi. Banyak penderita keganasan lokal yang lebih berat diobati dengan radiasi pelvis yang lebih tinggi, 6000-7000 cGy, setelah tindakan pembedahan dan seringkali dengan lapangan radiasi yang meluas sampai daerah para-aorta. Hal ini akan menyebabkan terjadinya efek radiasi kronis pada kolon dan atau usus. Penderita-penderita ini seringkali mengeluh nyeri kronis, anoreksia, mual, dan vomiting, sehingga mengakibatkan cachexia yang tidak dapat dibedakan dari manifestasi klinis yang timbul oleh karena kekambuhan ataupun perjalanan keganasannya.¹ Keganasan serviks yang menetap atau kambuh mempunyai harapan hidup selama 1 tahun hanya 10-15% dan 5 tahun kurang dari 5%. Kegagalan terapi radiasi paling sering terjadi pada wanita yang menderita keganasan yang telah mencapai dinding pelvis (stadium IIIb). Dan pada penderita kanker servik yang sudah mengenai dinding pelvis, saat kekambuhan diketahui, penderita ini hanya sesuai untuk penanganan paliatif.¹

PATOFISIOLOGI NYERI PADA KANKER SERVIKS

Menurut International Association for the Study of Pain (IASP), nyeri didefinisikan sebagai sensor yang tidak menyenangkan dan pengalaman emosional yang tidak menyenangkan, yang menyertai kerusakan jaringan. Survei dari Memorial Sloan-Kettering Cancer Center menunjukkan bahwa nyeri pada penderita kanker biasanya merupakan akibat langsung dari tumor (75-80% kasus) dan sisanya disebabkan baik oleh karena pengobatan antikanker (15-19%) maupun nyeri yang tidak berhubungan dengan kankernya atau dengan pengobatannya (3-5%). Penderita dengan nyeri kanker bisa mengalami nyeri akut, intermiten, atau kronik pada berbagai stadium penyakitnya. Terbanyak adalah nyeri yang berhubungan dengan kanker bersifat kronik.^{1,3}

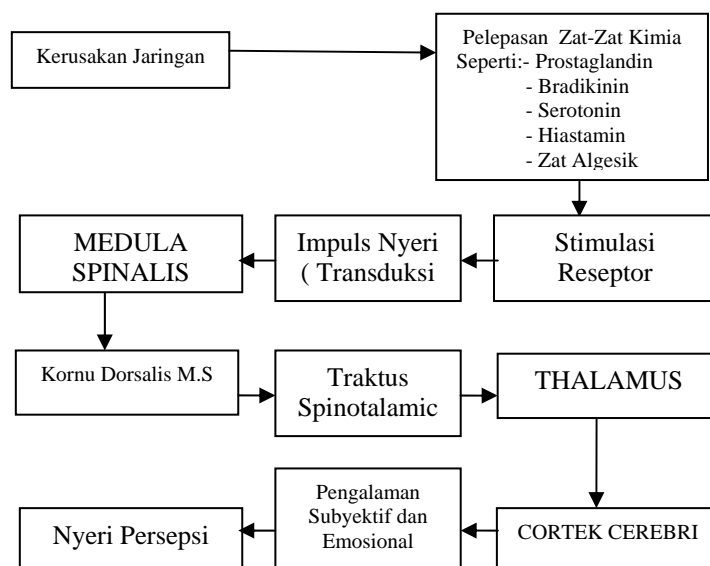
Tiga faktor utama yang berperan pada patogenesis nyeri pada penderita kanker ialah mekanisme nosiseptif, mekanisme neuropati, dan proses psikologis. Istilah nyeri idiopatik pada umumnya digunakan bila keluhan nyeri tidak dapat diterangkan secara adekuat dengan proses patologis, diperkirakan disebabkan oleh proses organik tersembunyi atau yang lebih jarang lagi oleh proses psikologis. Nyeri nosiseptif didefinisikan sebagai hasil dari aktivasi nosiseptif pada struktur somatik atau visceral. Biasanya berhubungan erat dengan luasnya kerusakan jaringan dan lokasi. Nyeri somatik nosiseptif sering dilukiskan sebagai nyeri yang tajam, sakit berdenyut atau seperti ditekan, sedang nyeri visceral nosiseptif sulit dilokalisasi dan bisa terasa perih atau kram.^{1,5,9}

Nyeri neuropati adalah akibat dari fungsi yang abnormal dari sistem somatosensor sentral atau perifer. Diagnosa berdasarkan penemuan lesi neurologi dan kelainan sensoris seperti disestesia atau hiperalgesia. Persepsi subyektif seringkali digambarkan sebagai nyeri terbakar atau menusuk. Lesi nervus perifer oleh karena tumor, pembedahan atau kemoterapi merupakan tipe yang paling sering dari nyeri neuropati pada penderita kanker.^{1,3,5}

Nyeri idiopatik tak dapat dijelaskan dengan menunjukkan patologi organik. Diagnosa termasuk nyeri yang disebabkan sindroma nyeri yang berasal dari psikologis. Evaluasi psikiatrik mungkin sesuai bila gejala psikologis dan tiglich lakunya menonjol.¹

Dengan memproses nyeri, sekarang diketahui interaksi yang sangat kompleks dari struktur CNS maupun struktur saraf perifer mulai dari kulit sampai korteks serebri. Blokade dari tiap jalur ini atau penggunaan antagonis neurotransmitter yang terlibat secara rasional dianggap dapat menanggulangi masalah nyeri. Bila rangsang kerusakan jaringan yang potensial diletakkan pada daerah yang sensitif maka akan menghasilkan identifikasi rangsangan sebagai nyeri. Tiap deskripsi nervus perifer menunjukkan bahwa tiap serabut saraf bersifat spesifik, dan bahwa tiap kelas serabutsaraf bertanggungjawab terhadap satu sensor. Kerja neurofisiologis telah menetapkan adanya nervus aferen primer yang spesifik untuk menandai rangsang berbahaya. Nervus ini disebut nosiseptor yang diaktivasi oleh beberapa bentuk energi (mekanik, suhu, atau kimia). Mereka merubah energi itu menjadi impuls elektrik yang diteruskan melalui akson menuju otak.¹ Fungsi nosiseptor adalah transduser (meneruskan) merubah energi mekanik, termal, kimia menjadi sinyal elektrik yang kemudian ditransmisikan ke spinal cord melalui serabut saraf aferen primer. Mekanisme aktivasi nosiseptor ini belum diketahui, tetapi rangsangan harus merubah fungsi membran reseptor agar membran mengalami depolarisasi dan menghasilkan aksi potensial pada serabut saraf aferen. Pada keadaan lain, kerusakan jaringan bisa melepaskan bahan kimia yang merubah keadaan membran. Tampaknya, semakin besar rangsang, semakin besar pula respon frekuensi menghasilkan aksi potensial.¹ Nosiseptor telah ditemukan pada semua jaringan kecuali pada CNS. Terdapat perbedaan klinis antara nosiseptor kutaneus dan visceral. Visceral memiliki nosiseptor yang lebih sedikit dari pada kulit dengan profil aktivasi yang berbeda pula. Sebagai contoh memotong dan membakar mesenterium atau serviks tidak akan mengakibatkan nyeri, tetapi traksi, distensi, atau iskemia akan menghasilkan nyeri yang seringkali difuse dan sulit ditentukan tempatnya. Serabut aferen viseral yang membawa informasi nosiseptif harus melalui spinal cord dengan serabut simpatis. Informasi nosiseptif ditransmisikan ke sentral melalui serabut C yang tak terbungkus mielin dan serabut A delta.¹

Patofisiologi nyeri kanker serviks dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 1. Skema patofisiologi nyeri pada kanker serviks

PENANGANAN NYERI PADA KANKER SERVIKS STADIUM LANJUT

1. Obat-obatan

Analgesik merupakan pendekatan utama dalam penanganan nyeri kanker. Dengan koordinasi terapi primer seperti kemoterapi, radioterapi dan pembedahan, farmakoterapi dengan opioid, nonopioid dan analgesik ajuvan dilakukan per individu untuk mendapatkan keuntungan dan keseimbangan antara hilangnya nyeri dan tidak timbulnya efek samping.^{1,3,5}

WHO pada tahun 1986 mempublikasikan buku kecil dengan penuntun untuk pemberian obat untuk penderita dengan nyeri kanker. Penuntun ini memformulasikan mengenai konsep tangga analgesik (analgesik ladder). Tangga analgesik ini telah diuji di banyak negara baik negara maju dan negara yang sedang berkembang dengan hasil dapat mengobati lebih dari 80% penderita. Di negara yang sedang berkembang, tantangannya terletak pada pendidikan dan implementasi prinsip-prinsip dasar di balik tangga analgesik ini.^{1,3,5,9,10}

WHO Three Step ladder adalah sebagai berikut.

Step I: Penderita dengan nyeri kanker ringan sampai sedang harus diobati dengan analgesik nonopioid, yang harus dikombinasikan dengan obat-obat tambahan jika ada indikasi.

Step II: Penderita yang relatif tidak toleran dan menderita nyeri sedang sampai berat, atau yang gagal mendapatkan perbaikan setelah percobaan dengan analgesik nonopioid harus diobati dengan opioid konvensional yang digunakan untuk nyeri sedang (opioid lemah). Yang termasuk dalam golongan ini adalah kodein, hidrokodon, dihidrokodein, oksikodon profoksifen. Obat-obatan ini umumnya dikombinasikan dengan nonopioid dan bisa diberikan bersama-sama dengan analgesik ajuvan.

Step III: Penderita yang menderita nyeri berat, atau gagal mendapatkan perbaikan yang adekuat setelah pemberian obat pada tangga kedua, harus menerima opioid konvensional yang digunakan untuk nyeri berat (opioid kuat). Yang termasuk obat-obatan ini ialah morfin, oksikodon, hidromorfon, metadon, levofanol, fentanil. Obat-obatan ini bisa dengan petunjuk dosis yang sesuai, pengobatan ini memberikan kesembuhan pada 70-90% penderita.

1.1 Analgesik Nonopioid

Prostaglandin dibentuk dalam jaringan rusak dan tampaknya terlibat dalam mensensitisasi nosiseptor perifer terhadap rangsang nyeri. Pengaruh NSAID adalah untuk menghambat enzim siklooksigenase dan akibatnya akan menghambat sintesa prostaglandin. Prostaglandin merupakan mediator inflamasi yang mensensitisasi nosiseptor perifer. Prostaglandin, leukotriene dan tromboksan semuanya merupakan derivat asam arakhidonat yang teroksidasi, suatu lemak poly unsaturated essential. NSAID membuat siklooksigenase tidak aktif, dimana

tugas siklooksigenase ini adalah mengkatalisa pembentukan siklik endoperoksida dari asam arakhidonat.

NSAID dapat dikelompokkan menjadi dua kelompok berdasarkan waktu paruhnya, yaitu NSAID dengan waktu paruh 2-4 jam (parasetamol, aspirin, salisilat, diklofenak, ibuprofen, asam mefenamat, ketoprofen) dan NSAID dengan waktu paruh 6-60 jam (naproxen, indometasin, piroksikam, flufenamik acid).^{1,3,5,11}

1.2. Analgesik Opioid

Opioid merupakan bahan yang paling efektif dalam mengobati komponen nosiseptor dari nyeri akut. Namun banyaknya pandangan keliru seputar penggunaan opioid, telah menghasilkan kecenderungan menggunakan dosis yang tidak adekuat pada jangka waktu lama. Sekali telah dibuat keputusan untuk menggunakan obat-obatan opioid, maka harus menggunakan dosis obat efektif yang logik dan essensial.^{1,3,5}

Kodein

Kodein merupakan analgesik opioid yang paling sering digunakan untuk menangani nyeri ringan sampai sedang. Paling sering digunakan dalam kombinasi dengan aspirin atau asetaminofen. Waktu paruh plasma dan lama kerjanya biasanya berkisar antara 2-4 jam.^{1,3,5}

Hidrokodeon

Merupakan analgesik oral yang poten yang kira-kira potensinya setengah dari morfin oral.¹

Dihidrokodein

Merupakan analog kodein yang ekuianalgesik.¹

Oksikodon

Oksikodon oral memiliki bioavailabilitas yang tinggi (60%) dan potensi analgesik yang dapat disamakan dengan morfin. Oksikodon yang digabungkan dengan aspirin atau asetaminofen berguna untuk nyeri sedang pada tangga II *analgesic ladder*.^{1,3,5}

Profoksifen

Profoksifen dimetabolisme menjadi non profoksifen yang mempunyai waktu paruh lama dan disertai dengan efek eksitasi, termasuk gemetar dan kejang. Efek ini tergantung dosis dan bukan merupakan masalah pada dosis profoksifen yang diberikan untuk nyeri sedang pada penderita non toleran.^{1,3,5}

Morfin

Berdasarkan pada availabilitasnya, morfin dirancang sebagai preparat dasar untuk tangga III dari *analgesic ladder*. Preparatnya tersedia untuk penggunaan oral, rektal, parental dan pemberian intra spinal. Memiliki waktu paruh dan lama kerja 2-4 jam. Morfin mengalami glukoronidasi di hepar dan metabolitnya diekskresikan melalui ginjal.^{1,3,5}

Hidromorfon

Merupakan opioid dengan waktu paruh pendek. Dapat diberikan melalui oral, rektal, parenteral dan intra spinal. Kelarutannya, tingginya bioavailabilitasnya dan availabilitasnya pada preparat berkonsentrasi tinggi (10 mg/cc), membuatnya sesuai untuk infus subkutan.^{1,3,5}

Meperidin

Meperidin merupakan agonis opioid dengan waktu paruh pendek dengan efek sampingnya yang luas, sehingga penggunaannya dibatasi. Meperidin dimetabolisme di hati menjadi normeperidin, yang merupakan metabolit aktif yang potensinya dua kali konvulsan. Akumulasi normeperidin setelah pemberian berulang ditandai dengan tremor, mioklonus multifokal dan kadang-kadang kejang.^{1,3,5}

Fentanil

Merupakan opioid semisintetik yang ditandai dengan potensinya yang tinggi, lipofilik, dan waktu paruhnya setelah pemberian bolus pendek. Perkembangannya sebagai sistem analgesik transdermal telah memperluas kegunaan klinisnya untuk menatalaksanakan nyeri kanker. Fentanil juga digunakan sebagai premedikasi untuk tindakan-tindakan yang menimbulkan nyeri.^{1,3,5}

Oksimorfon

Merupakan kelompok morfin dengan waktu paruh singkat yang tersedia dalam bentuk injeksi dan formula rektal. Oksimorfon kurang sering melepaskan histamin daripada morfin dan mungkin berguna untuk penderita yang mengalami gatal sebagai respon terhadap opioid.^{1,3,5}

Metadon

Metadon merupakan opioid sintetik dengan waktu paruh plasma yang sangat lama, kira-kira mencapai 24 jam (rentang waktu antara 13-100 jam). Walaupun memiliki waktu paruh lama, beberapa penderita memerlukan dosis pada interval 4-8 jam untuk mempertahankan efek analgesik. Tersedia dalam bentuk oral dan parenteral.¹

Levorfanol

Mempunyai waktu paruh lama (12-16 jam) yang tersedia dalam bentuk oral dan parenteral. Umumnya digunakan sebagai pilihan kedua pada penderita nyeri kanker kronik yang tidak dapat diatasi dengan morfin.¹

Cara Pemberian Opioid

Opioid harus diberikan dengan cara yang paling tidak invasif dan paling aman yang dapat memberikan efek analgesik yang adekuat. Pada satu penelitian penderita dengan kanker stadium lanjut, lebih dari setengahnya memerlukan dua atau lebih cara pemberian sebelum kematian, dan hampir seperempatnya memerlukan tiga atau lebih cara pemberian.¹

a. Oral

Pemberian opioid oral tetap merupakan pemberian paling penting dan paling sesuai dalam praktek klinis. Pemberian oral memiliki onset kerja yang lebih lama dan waktu puncak dicapai lebih lama daripada parenteral. Pemberian opioid secara oral tidak sesuai untuk penderita yang mengalami kesulitan menelan atau menderita obstruksi gastrointestinal, dan untuk penderita yang memerlukan onset analgesik yang cepat. Pada pemberian oral, opioid diabsorpsi dari saluran cerna langsung ke sirkulasi portal, dimana kemudian diangkut ke liver. Obat ini dimetabolisme menjadi produk inaktif sebelum mencapai sirkulasi sistemik yang dikenal sebagai *hepatic first pass effect*. Efek ini menyebabkan timbul persepsi bahwa pemberian opioid oral tidak efektif.

b. Rektal

Cara pemberian melalui rektal merupakan pilihan noninvasif pada penderita yang tidak mungkin menggunakan opioid oral. Potensi yang dicapai oleh opioid per rektal kira-kira sama dengan yang dicapai dengan pemberian oral. Pemberian opioid rektal telah diajukan pada penderita yang tidak dapat menelan, atau mereka yang sering sekali mengalami mual dan muntah setelah pemberian oral. Pada beberapa penelitian, bioavailabilitas pemberian per rektal serupa dengan pemberian oral.

c. Transdermal

Tersedia formula transdermal dari fentanil yang dapat mengeluarkan 25,50,75 atau 100 μg per jam. Indikasi pemberian secara transdermal ialah toleransi obat oral, gagal dipenuhinya efek analgesik dengan pemberian oral.

d. Sublingual

Pemberian sublingual terutama berguna pada penderita-penderita yang mengeluh mual, muntah, dan disfagi, yang tidak dapat mentoleransi pemberian oral. Secara teori, pemberian ini memberikan keuntungan absorpsi sistemik daripada yang melalui portal. Absorpsi sublingual dari metadon, fentanil, dan bufrenorfin dari larutan alkalin telah menunjukkan pencapaian efek analgesik yang sangat cepat. Absorpsi sublingual dapat terjadi pada setiap opioid, tetapi bioavailabilitasnya sangat jelek pada obat yang tidak bersifat lipofilik seperti morfin.

e. Parenteral

Dipilih untuk penderita yang memerlukan onset analgesik segera dosis yang sangat tinggi atau penderita yang tidak bisa menelan atau terdapat obstruksi gastrointestinal.

Pemberian injeksi bolus bisa dilakukan dengan intravena, intramuskulus, atau subkutan, bisa disertai dengan terjadinya efek bolus yaitu toksisitas pada konsentrasi puncak. Walaupun pemberian injeksi intramuskulus sering dilakukan, injeksi ini nyeri, tidak mempunyai keuntungan farmakokinetik dan penggunaannya tidak dianjurkan. Pemberian morfin intramuskular paling sering digunakan untuk nyeri post operasi.

Pemberian opioid subkutan telah lama dilakukan. Perhatian telah ditujukan pada tehnik ini dengan infussion pump kecil untuk memberikan opioid secara kontinyu untuk penderita rawat jalan, termasuk juga secara infus subkutan. Opioid yang cocok untuk infus subkutan kontinyu harus solubel, diabsorpsi dengan baik dan tidak menimbulkan iritasi. Beberapa preparat opioid yang sering digunakan adalah morfin, hidromorfin, fentanil, dan oksimorfon. Sedangkan metadon tidak dipilih oleh karena relatif bersifat iritatif. Untuk mempertahankan pada sisi yang diinfus, kecepatan infus subkutan sebaiknya tidak melebihi 5 ml/jam.

Penggunaan opioid intravena, dengan pemberian injeksi intermiten seperti juga infus kontinyu memberikan efek analgesik yang lebih cepat dan efektif. Pemberian intravena dapat mempertahankan efek analgesik sepanjang konsentrasi opioid dalam darah tetap di atas konsentrasi minimum efektif. Infus intravena kontinyu mungkin merupakan cara pemberian opioid paling tepat bila terdapat keperluan untuk memberikan preparat dalam jumlah yang besar

atau bila menggunakan metadon. Pada pemberian infus iv yang lama diajarkan dibuat jalur vena sentral permanen. Dari beberapa pengalaman, pada kasus nyeri yang disertai nausea, ansietas atau agitasi, pemberian Infus opioid digabungkan dengan metoklopramid, haloperidol, skopolamin, siklizin, klorpromasin.

Spinal opioid telah digunakan selama beberapa dekade untuk penanganan nyeri akut. Cara ini merupakan cara pemberian langsung ke reseptor dalam spinal cord melalui transportasi lokal dari rongga epidural atau subaraknoid. Penggunaan opioid spinal sesuai untuk nyeri pada setiap daerah tubuh. Penghilangan nyeri dari opioid spinal ini telah ditujukan untuk nyeri pada dermatom serviks dan bahkan untuk sistem trigeminal.

Penjadwalan Pemberian Opioid

Dosis Around the Clock

Penderita dengan nyeri kontinyu dan sering, biasanya dijadwal untuk mendapatkan dosis ini. Formulasi ini seharusnya tidak digunakan untuk melakukan titrasi dosis secara tepat pada penderita dengan nyeri hebat. Sekarang banyak digunakan morfin sulfat oral *controlled release* dan fentanil transdermal. Preparat morfin sulfat *controlled release* mencapai kadar plasma puncak 3-5 jam setelah pemberian dan memiliki durasi 8-12 jam.

Rescue Dose (dosis pertolongan)

Penderita yang menerima preparat opioid around the clock harus juga ditawarkan pemberian Rescue Dose bila diperlukan untuk mengobati nyeri yang muncul di tengah jadwal. Obat yang digunakan umumnya identik dengan obat yang diberikan secara kontinyu. Dosis pemberian Rescue Dose harus sama dengan 5-15% dosis dasar 24 jam. Dosis awal Rescue Dose dapat ditawarkan sampai setiap 15 menit.¹

1.3 Preparat Ajuvan

Antidepresan

Serotonin dan neurotransmitter katekolaminergik berperan dalam modulasi nosiseptor. Beberapa obat anti depresan berperan dalam menghambat pengambilan noradrenalin dan serotonin dalam CNS dan medula. Hal ini dapat meningkatkan konsentrasi neurotransmitter pada synaps.^{1,3,5,11}

Kortikosteroid

Kortikosteroid merupakan obat ajuvan yang penting pada penderita kanker terutama stadium lanjut. Obat ini memperbaiki nyeri, meningkatkan nafsu makan, menghilangkan nausea, malaise, dan meningkatkan kualitas hidup. Obat ini digunakan untuk menanggulangi nyeri neuropati karena peningkatan tekanan intrakranial. Steroid sistemik diduga menurunkan edema perineural dan edema limfatik yang menimbulkan nyeri dengan menekan saraf. Pengobatan ini spesifik untuk kasus-kasus kompresi spinal cord. Sedangkan terapi untuk mengatasi kompresi saraf menggunakan deksametason dosis tinggi, hampir 30 mg/hari. Jika tidak didapatkan peningkatan rasa nyeri, dosis dapat diturunkan secara bertahap selama 3-5 hari. Pada pemberian kortikosteroid harus diawasi timbulnya kandidiasis oral atau vagina.^{1,3,5,10,11}

Antikonvulsan

Antikonvulsan digunakan sebagai pelengkap analgesik. Golongan ini menekan rasa terbakar dari saraf dan telah digunakan untuk mengobati nyeri neuropati, termasuk nyeri trigeminal, dan neuropati perifer. Yang termasuk golongan ini adalah karbamazepin, sodium valproat, klonazepam, dan fenitoin. Obat-obatan ini dimulai dari dosis rendah dan secara bertahap ditingkatkan untuk menghindari efek samping seperti *dizziness*, ataksia, *drowsiness*, pandangan kabur, dan iritasi saluran cerna.^{1,3}

Neuroleptik/Antipsikotik

Antipsikotik telah lama disebutkan memiliki efek memperkuat pengaruh analgesik dari opioid. Haloperidol memiliki kegunaan dalam penanganan konstipasi akut pada kanker terminal.^{1,3}

Perangsang Saraf Pusat

Yang termasuk kelompok ini adalah amfetamin, kokain, dan kafein. Pengobatan nyeri kanker kronis dapat menggunakan *Brompton's cocktail*. Campuran ini mengandung morfin, kokain dan fenotiazin.¹

2. Stimulasi Elektrik

Stimulasi nervus transkutan

Perangsangan sejumlah besar serabut afferen perifer dengan stimulasi elektrik berhasil mengobati nyeri nosiseptif dan neuropati.^{1,3}

Akupunktur

Analgesik akupunktur menggunakan perangsangan sisi tubuh dengan rotasi jarum secara manual untuk menghasilkan sensasi yang dikenal sebagai 'the chi' dengan menggunakan rangsang frekuensi rendah (< 5 Hz). Akupunktur menghasilkan rangsang intensitas tinggi yang dipercaya akan menginduksi modulasi kimiawi dari nyeri.^{1,3,5}

Rangsangan Kolumna Dorsalis

Beberapa penderita dengan nyeri deafferent merupakan indikasi penanganan dengan perangsangan kolumna dorsalis. Teknik ini menggunakan elektrik yang diletakkan perkutan sehingga menghasilkan frekuensi tinggi pada medulla spinalis dorsalis dalam usaha untuk merangsang jalur analgesik desenden.

3. Blokade Saraf

Penderita dengan masalah tosisitas dari analgetik dapat ditangani dengan teknik blokade neuroolitik. Pengetahuan mengenai neuroanatomi organ pelvis penting untuk menerapkan anestesi lokal atau blokade neural permanen. Penyembuhan nyeri didapatkan dengan blokade serabut simpatis yang berjalan melalui ganglion lumbal ke medula spinalis segmen T10 sampai L2. Perjalanan serabut saraf simpatis dari pelvis melalui pleksus hipogastrikus superior, medialis, dan inferior, ke saraf simpatis lumbal, ke nervus spinalis T10 sampai L1. Ganglion simpatis lumbal dapat diblok dengan anestesi lokal yang diberikan dekat

korpus vertebra lumbal 1, 2, 3, dan 4, yang menghasilkan efek analgesik pada serviks.^{3,5,9}

Neurodestruksi

Walaupun tehnik yang non invasif dan non-destruktif menunjukkan keberhasilan dalam mengatasi nyeri kanker, blokade neurologik memberikan tambahan berharga dalam hal terapi untuk nyeri nosiseptif dan neuropati pada penderita kanker terminal.

Neurilytic lumbar simpatektomi merupakan tehnik yang telah digunakan dengan insidens morbiditas dan mortalitas yang rendah. Pada penderita kanker serviks yang telah menyebar sampai ke pleksus lumbosakral, dapat digunakan tehnik ini. Hasil yang diperoleh adalah 80% penderita dengan nyeri yang diperantarai oleh ganglion lumbal akan membaik selama kira-kira 6 bulan.¹

RINGKASAN

Nyeri merupakan keluhan paling sering pada penderita kanker servik stadium lanjut. Oleh karena nyeri mempunyai dampak fungsi fisiologis tubuh dan juga mempengaruhi kualitas hidup penderita dalam sisa hidupnya, maka nyeri kanker harus ditangani dengan adekuat. Dengan menggunakan *three step analgesic ladder* dari WHO, angka keberhasilan bebas dari nyeri kanker berkisar antara 70-90%. Tindakan invasif untuk menghilangkan nyeri dapat dihindari sehingga penderita kanker serviks stadium lanjut memperoleh haknya untuk hidup bebas dari nyeri kanker.

DAFTAR PUSTAKA

1. Affiani Rachmi Puteri. Penanganan Nyeri Pada Kanker Serviks Stadium Lanjut, Lab / SMF Kebidanan dan Kandungan Fakultas Kedokteran Unibraw RSUD Dr. Saikul Anwar. Malang; 1999.
2. Bristow Robert E, Montz F. J. Cervikal Cancer in Pregnancy : Cancer Obstetrics and Gynecology. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia_USA ; 157-173.
3. Djanzi. S, Nuhonni S. A, Toha M. A, Yunihastuti E, Penanggulangan Nyeri Kanker, dalam Perawatan Paliatif. Bebas Nyeri Pada Penyakit Kanker, RS kanker “Dharminis” Jakarta ; 55-95
4. Andrijono, Nurannal, Sianuri M.H.R, Soepardiman M, Farid Asis.M, Kampono N, Sjamsuddin S. Kanker Serviks Uterus. Yayasan Kanker Indonesia Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia ; 1992.
5. Tejawinata. R. H. N. Pengelolaan Nyeri Kanker. Kelompok Perawatan Paliatif dan Bebas Nyeri Tim Penanggulangan Penyakit Kanker FK UNAIR/RSUD Dr soetomo, Surabaya; Juni; 1998.
6. Wiknjosastro H. Tumor Ganas Alat Genital Dalam : Ilmu Kandungan Edisi Kedua : Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawiroharjo .Jakarta ; 1999.; 380-390
7. Lopez A, Kuldeta .A .P, Edwards C. L, Kavanagh J.J. Carcinoma of The Uterine Cervix. M, D. Anderson Cancer Centre, Houston. Texas ; 2002
8. Birian J. Lewis. Management of Pain in Cancer Principles and Practice Of Oncologi 1. J. B. Lippincott Company. Philadelphia-Toronto ; 1658-1675
9. Sumaryadi Tejawinata. R. Penanganan Nyeri Kanker.(Kelompok Perawatan Paliatif Kanker dan Bebas Nyeri Tim Penanggulangan Penyakit Kanker

- RSUD Dr. Soetomo Fk Unair. Surabaya). Majalah Paliatif Kanker Vol 4 Edisi Khusus ; Februari;1999;1-11.
10. Boediwarsono. Pengelolaan Nyeri Kanker (Kelompok Perawatan Paliatif and Bebas Nyeri Tim Penanggulangan Penyakit Kanker FK. Unair RSUD Dr Soetomo, Surabaya) Majalah Paliatif Kanker Vol 2 No 1 Edisi Khusus ; Mei 1996 ; 26-37
 11. Husni Tanra. A. Sejarah Nyeri, Bagian Anastesi Fakultas Kedokteran Universitas Hassanuddin Makasar, Buku Kumpulan Makalah Konas Indonesia Pain Society, Makasar 25-27 April 2002.