

The background of the slide is a photograph of a green chalkboard. Two pink chalk sticks are lying on the board, one standing upright and one lying horizontally. There are several white chalk markings on the board, including a large 'V' shape and some curved lines. The overall lighting is soft and even.

# **PENATALAKSANAAN NYERI** *(PAIN MANAGEMENT)*



# Pendahuluan

- Pada jaman dulu : nyeri dikaitkan dengan **hukuman, setan, atau magic** → penghilangan nyeri merupakan tanggung-jawab dari **pendeta, dukun, atau pengusir setan**, menggunakan tanaman, atau ritual dan upacara tertentu
- Pain : **peone (Yunani)** → hukuman
- Teori pertama tentang nyeri datang dari Yunani dan Romawi yang menyatakan bahwa **otak dan sistem saraf** berperan dalam menghasilkan persepsi nyeri
- abad pertengahan dan jaman Renaissance (1400-1500an) : terkumpul fakta-fakta yang mendukung teori tersebut
- **Leonardo da Vinci** mempercayai bahwa otak merupakan organ utama yang bertanggung-jawab terhadap sensasi tersebut. Da Vinci juga mengembangkan idea bahwa **korda spinalis** merupakan organ yang berperan menghantarkan sensasi nyeri ke otak



# Pendahuluan<sub>lanjutan</sub>

- Tahun 1664 : seorang filsuf Perancis **René Descartes** menggambarkan apa yang sekarang disebut sebagai jalur nyeri (**pain pathway**).
- Pada abad 19, nyeri menjadi ilmu tersendiri yang menjadi jalan bagi berkembangnya ilmu penatalaksanaan nyeri. Saat itu mulai ditemukan senyawa opium: **morfin, kodein, kokain**, yang dapat digunakan untuk mengobati nyeri.
- **Nyeri** = perasaan dan pengalaman emosional yang tidak menyenangkan yang terkait dengan adanya kerusakan jaringan potensial atau aktual
- Nyeri : **akut** dan **kronis** → **survival function** dengan cara mengarahkan tubuh untuk memberikan refleks dan sikap protektif terhadap jaringan yang rusak hingga sembuh

# Patofisiologi



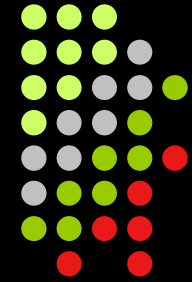
Berdasarkan durasinya :

- Nyeri akut
- Nyeri kronis

Berdasarkan asalnya:

- **Nyeri nosiseptif (*nociceptive pain*)**
  - Nyeri perifer → asal: kulit, tulang, sendi, otot, jaringan ikat, dll → nyeri akut, letaknya lebih terlokalisasi
  - Nyeri visceral/central → lebih dalam, lebih sulit dilokalisasi letaknya
- **Nyeri neuropatik**

# Bagaimana mekanisme nyeri nosiseptif ?



## Stimulasi

- Sebagian besar jaringan dan organ diinervasi reseptor khusus nyeri → **nociceptor** → yang berhubungan dgn dengan saraf aferen primer dan berujung di spinal cord.
- Jika suatu stimuli (**kimiawi, mekanik, panas**) datang → diubah menjadi impuls saraf pada saraf aferen primer → ditransmisikan sepanjang saraf aferen ke spinal cord → ke SSP

# Transmisi dan persepsi nyeri



**Transmisi** nyeri terjadi melalui serabut saraf aferen (serabut nociceptor), yang terdiri dari dua macam:

- **serabut A- $\delta$  (A- $\delta$  fiber)** → peka thd nyeri tajam, panas → first pain
  - **serabut C (C fiber)** → peka thd nyeri tumpul dan lama → second pain → contoh : nyeri cedera, nyeri inflamasi
- 
- Mediator inflamasi dapat meningkatkan sensitivitas nociceptor → ambang rasa nyeri turun → nyeri
  - Contoh:
    - **prostaglandin, leukotrien, bradikinin** → pada nyeri inflamasi
    - **substance P, CGRP (calcitonin gene-related peptide)** → pada nyeri neurogenik

## Persepsi nyeri

- Setelah sampai di otak → nyeri dirasakan secara sadar → menimbulkan respon: Aduuh ..!!

# The Neural Pain Pathway

Pain-sensing neurons  
"nociceptors"  
are stimulated by



Force



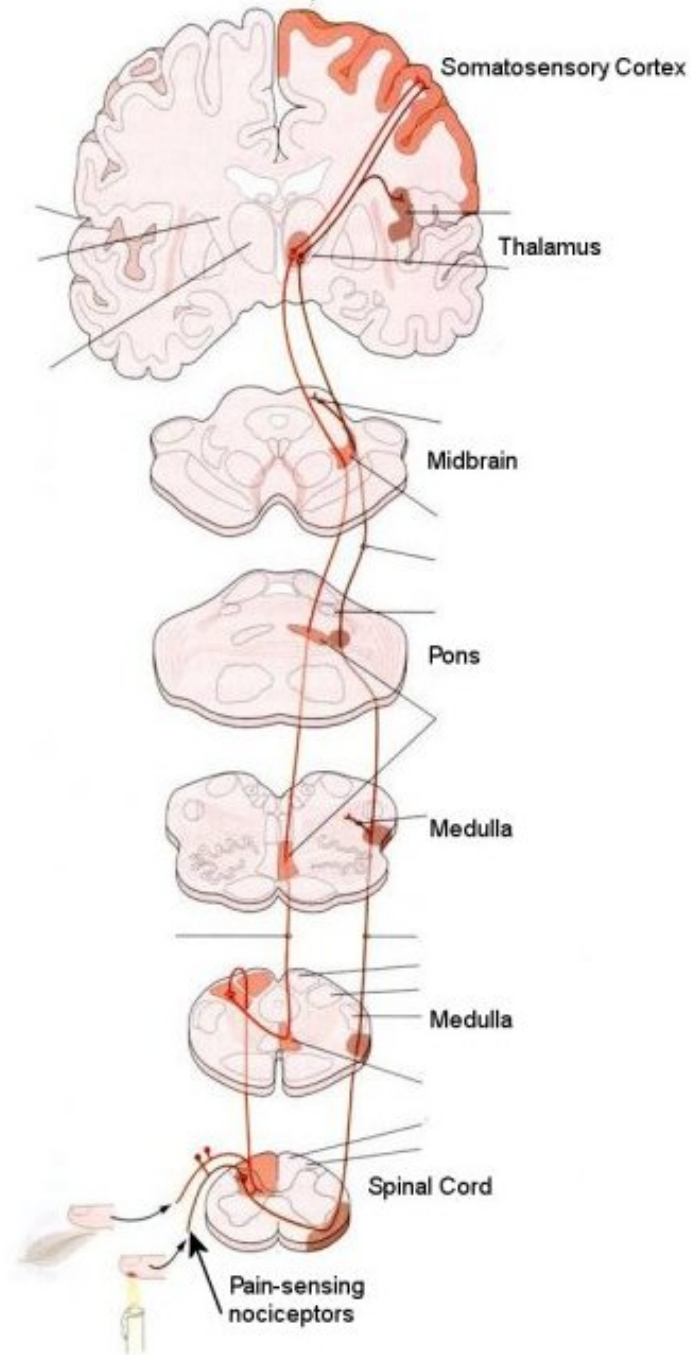
Heat



Cold

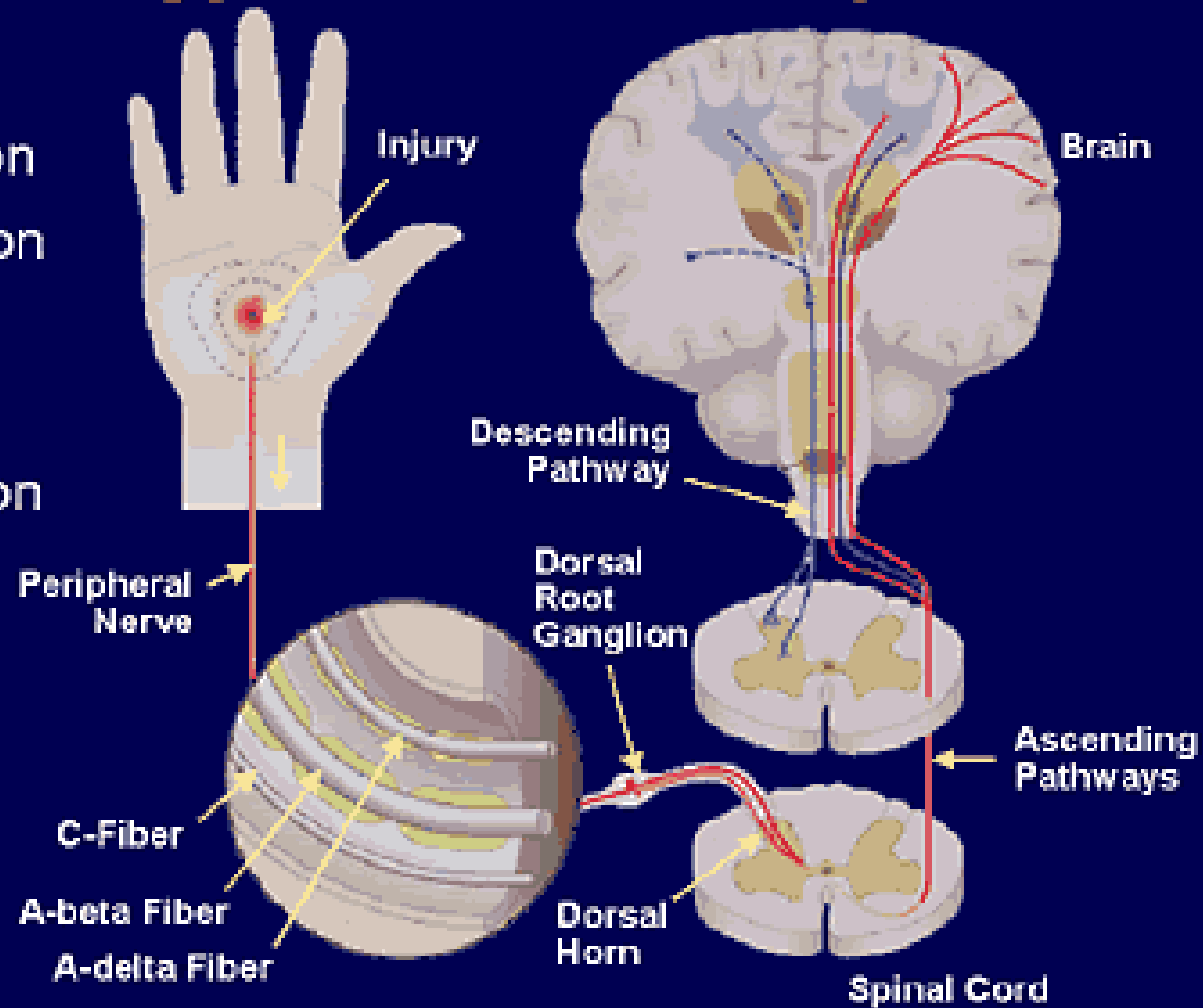


Chemicals



# Physiology of Pain Perception

- Transduction
- Transmission
- Modulation
- Perception
- Interpretation
- Behavior

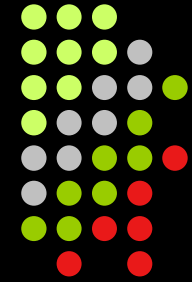


Adapted with permission from WebMD Scientific American® Medicine.





# Nyeri neuropatik



- Berbeda dari nyeri nosiseptif
- Nyeri biasanya bertahan lebih lama dan merupakan proses input sensorik yang abnormal oleh sistem saraf perifer atau CNS
- Biasanya lebih sulit diobati
- Mekanismenya mungkin karena dinamika alami pada sistem saraf
- Pasien mungkin akan mengalami : rasa terbakar, *tingling*, *shock like*, *shooting*, *hyperalgesia* atau *allodynia*.

# Karakteristik nyeri akut dan kronis



<b>Karakteristik</b>	<b>Nyeri akut</b>	<b>Nyeri kronis</b>
Peredaan nyeri	Sangat diinginkan	Sangat diinginkan
Ketergantungan thd obat	Tidak biasa	sering
Komponen psikologis	Umumnya tidak ada	Sering merupakan masalah utama
Penyebab organik	sering	Seringkali tidak ada
Kontribusi lingkungan dan keluarga	kecil	signifikan
Insomnia	jarang	sering
Tujuan pengobatan	kesembuhan	fungsionalisasi
Depresi	jarang	sering

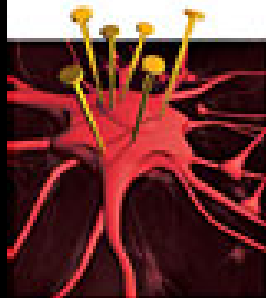
# Gejala dan tanda

- Nyeri bisa berupa **nyeri tajam, tumpul, rasa terbakar, geli** (*tingling*), **menyentak** (*shooting*) yang bervariasi dalam intensitas dan lokasinya
- Suatu stimulus yang sama dapat menyebabkan gejala nyeri yang berubah sama sekali (mis. tajam menjadi tumpul)
- Gejala kadang bersifat nonspesifik
- Nyeri akut dpt mencetuskan **hipertensi, takikardi, midriasis**  
→ tapi tidak bersifat diagnostik
- Untuk nyeri kronis seringkali tidak ada tanda yang nyata
- Perlu diingat : **nyeri bersifat subyektif !!**

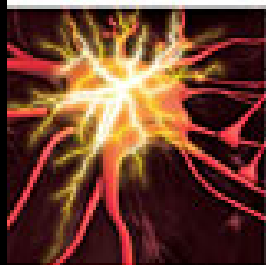
### Descriptions of Nerve Pain



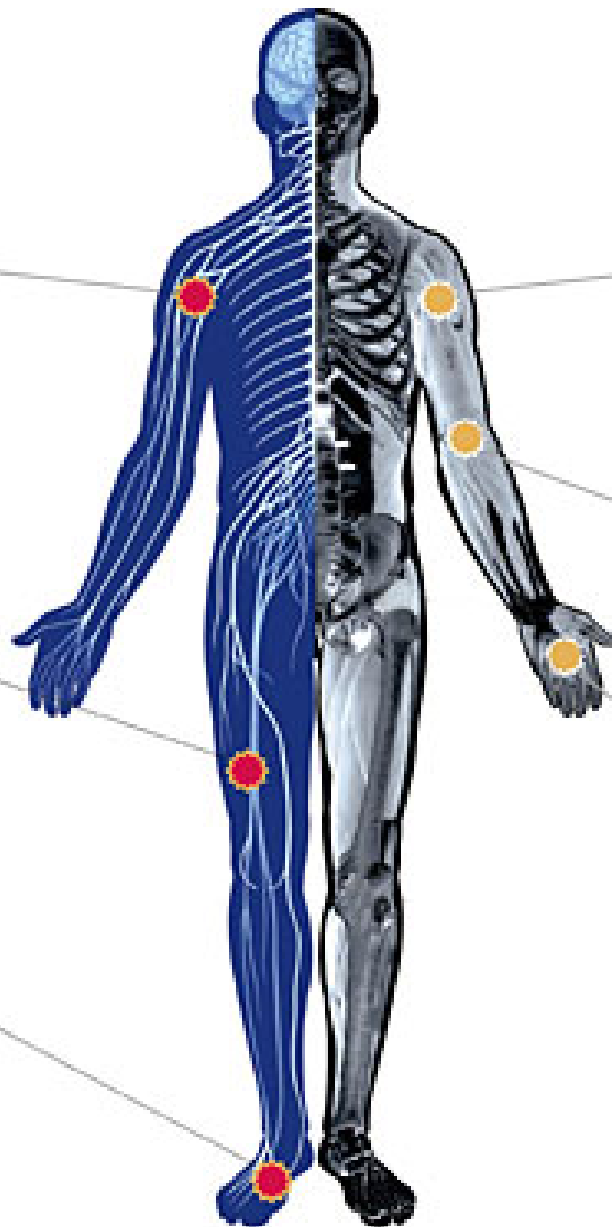
**Burning**



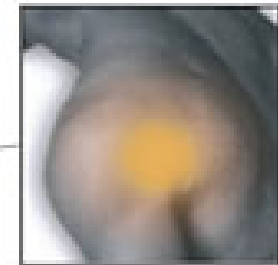
**Stabbing**



**Electric  
shock-like**



### Descriptions of Muscle Pain



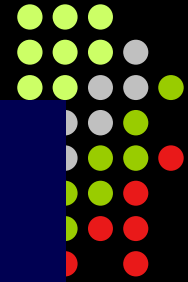
**Tenderness**



**Achiness**

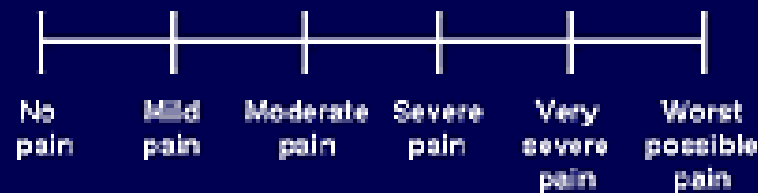


**Stiffness**

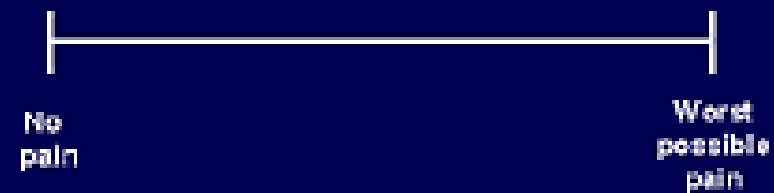


## Pain Assessment Scales

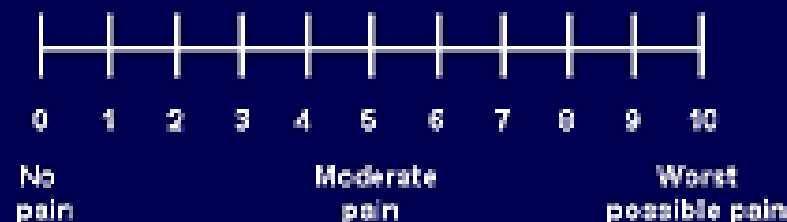
### Verbal Pain Intensity Scale<sup>1</sup>



### Visual Analog Scale<sup>1</sup>



### 0-10 Numeric Pain Intensity Scale<sup>2</sup>



### "Faces" Scale<sup>3</sup>



1. Portenoy RK, Kanner RM, eds. *Pain Management: Theory and Practice*. 1996:8-10.
2. McCaffery M, Pasero C. *Pain: Clinical Manual*. Mosby, Inc. 1999:16.
3. Wong DL. *Wiley and Wong's Essentials of Pediatric Nursing 5<sup>th</sup> ed.* 1997:1215-1216.


# Pain Drawing

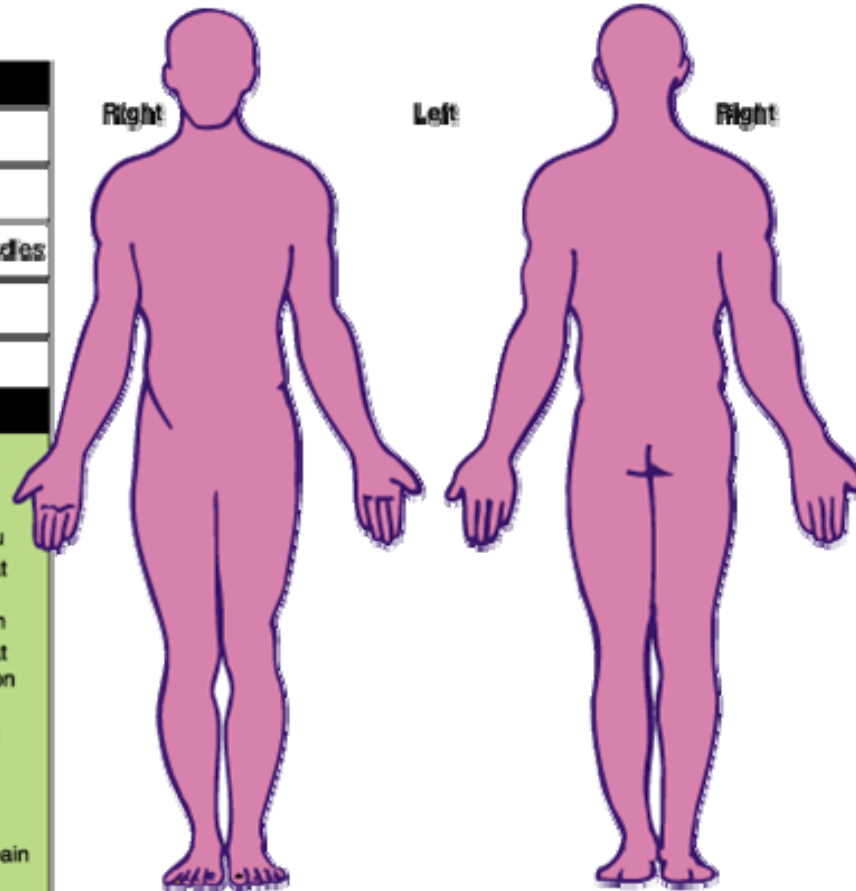
**SOME PM&R PHYSICIANS HAVE THEIR PATIENTS COMPLETE A PAIN DRAWING SO THEY CAN UNDERSTAND THE LOCATION AND INTENSITY OF THEIR PAIN.**

Instructions: Mark these drawings according to where you hurt (if the right side of your neck hurts, mark the drawing on the right side of the neck, etc.). Please indicate which sensations you feel by referring to the key below.

RIGHT HANDED

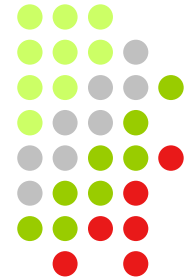
LEFT HANDED

KEY	
	Stabbing
	Burning
	Pins & Needles
	Numbness
	Aching
PAIN LEVEL	
0	No pain
1	Mild pain; you are aware of it but it doesn't bother you
2	Moderate pain that you can tolerate without medication
3	Moderate pain that requires medication to tolerate
4-5	More severe pain; you begin to feel antisocial
6	Severe pain
7-9	Intensely severe pain
10	Most severe pain; it may make you contemplate suicide



CIRCLE YOUR CURRENT PAIN LEVEL.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



# Tujuan Penatalaksanaan Nyeri



- Mengurangi **intensitas dan durasi** keluhan nyeri
- Menurunkan kemungkinan berubahnya **nyeri akut** menjadi gejala **nyeri kronis** yang persisten
- Mengurangi **penderitaan** dan **ketidakmampuan** akibat nyeri
- Meminimalkan **reaksi tak diinginkan** atau **intoleransi** terhadap terapi nyeri
- Meningkatkan **kualitas hidup pasien** dan mengoptimalkan kemampuan pasien untuk menjalankan aktivitas sehari-hari

# Strategi terapi



- **Terapi non-farmakologi**
  - Intervensi psikologis: Relaksasi, hipnosis, dll.
  - *Transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS) utk nyeri bedah, traumatik, dan *oral-facial*
- **Terapi farmakologi**
  - Analgesik : non-opiat dan opiat



# Prinsip penatalaksanaan nyeri



Pengobatan nyeri harus dimulai dengan analgesik yang paling ringan sampai ke yang paling kuat

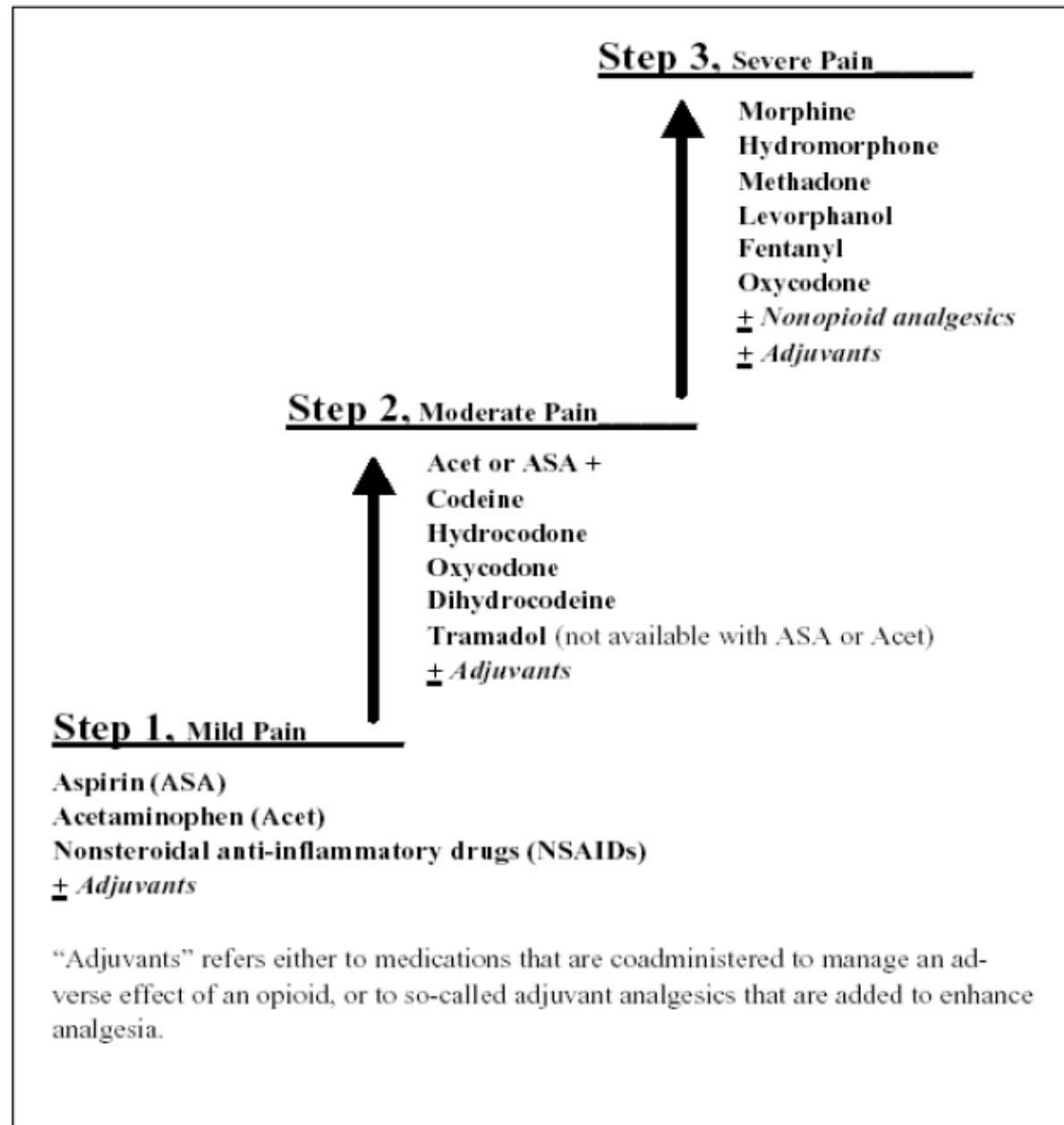
## Tahapannya:

- Tahap I → analgesik non-opiat : AINS
- Tahap II → analgesik AINS + ajuvan (antidepresan)
- Tahap III → analgesik opiat lemah + AINS + ajuvan
- Tahap IV → analgesik opiat kuat + AINS + ajuvan

Contoh ajuvan : antidepresan, antikonvulsan, agonis  $\alpha 2$ , dll.

# Pengobatan paliatif

## WHO 3-Step Ladder



# Penatalaksanaan nyeri neuropati



- Hampir sebagian besar nyeri neuropatik **tidak berespon** terhadap NSAID dan analgesik opioid
- Terapi utamanya : the tricyclic antidepressants (TCA's), the anticonvulsants and the systemic local anesthetics.
- Agen farmakologi yang lain : corticosteroids, topical therapy with substance P depletors, autonomic drugs and NMDA receptor antagonists
- Contoh obat baru : pregabalin (Lyrica) dari Pfizer → untuk nyeri neuropati

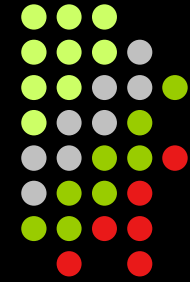


## Adjuvant Therapy for Neuropathic Pain

	Dosis awal	Dosis maksimum
Carbamazepine (Tegretol)	200 mg twice daily	1.6 g
Clonazepam (Klonopin)	0.5 mg three times daily	20 mg
Divalproex (Depakote)	10 mg per kg per day	60 mg per kg
Gabapentin (Neurontin)	100 mg three times daily	3.6 g
Lamotrigine (Lamictal)	50 mg once daily	500 mg
Phenytoin (Dilantin)	100 mg three times daily	600 mg
Baclofen (Lioresal)	5 mg three times daily	80 mg

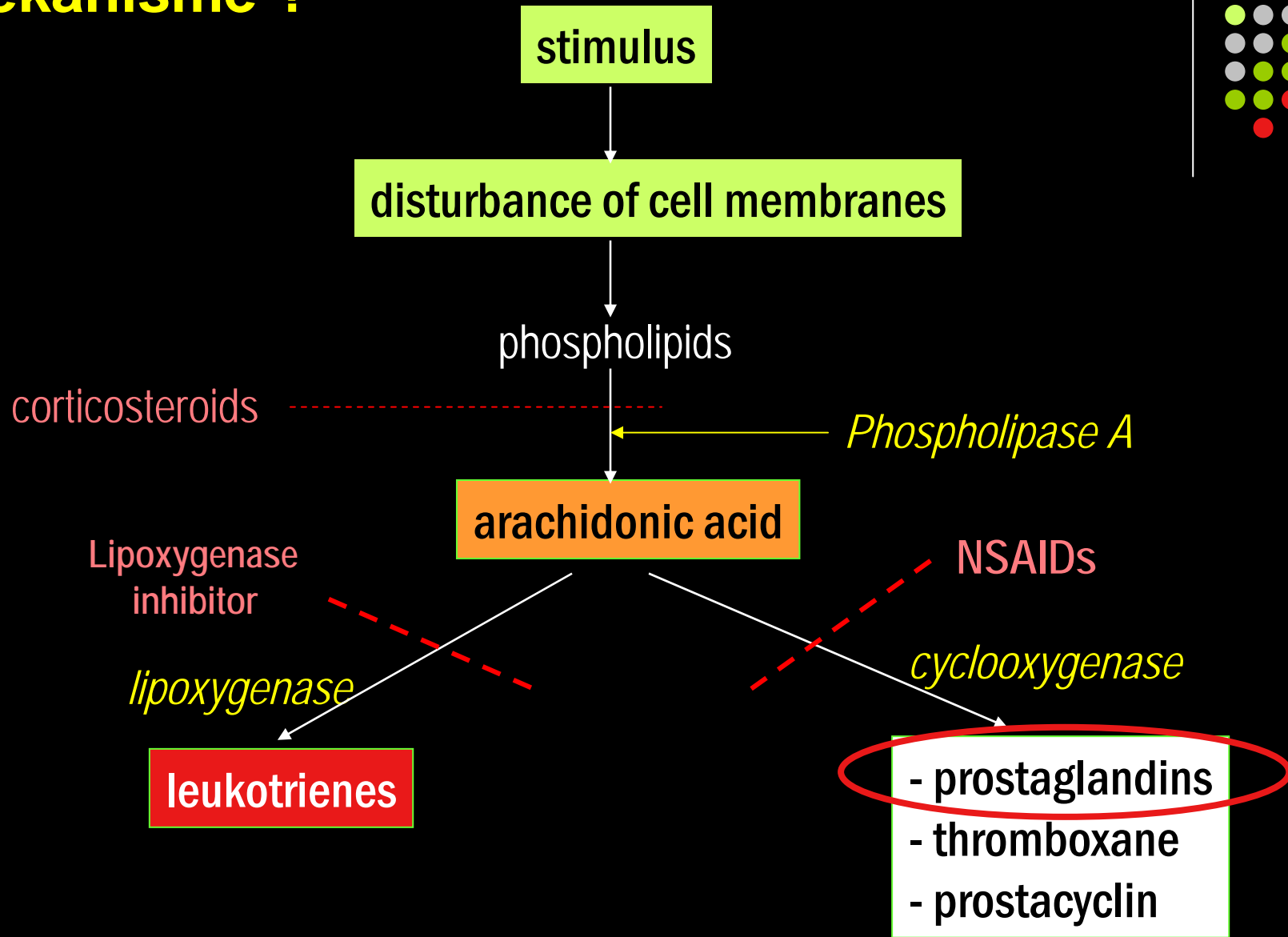
# MACAM ANALGESIK

## Analgesik non-opiat



- **Parasetamol**
- **Salisilat:**
  - Aspirin
  - Mg salisilat
  - Diflunisal
- **Fenamat:**
  - Meklofenamat
  - Asam mefenamat
- **Asam asetat**
  - Na diklofenak
- **Antalgin**
- **Asam propionat:**
  - Ibuprofen
  - Fenoprofen
  - Ketoprofen
  - Naproksen
- **Asam pirolizin karboksilat:**
  - Ketorolak
- **Inhibitor Cox-2:**
  - Celecoxib
  - Valdecoxib

# Mekanisme ?



# PARASETAMOL (asetaminofen)



- Memiliki khasiat analgetik dan antipiretik yang baik
- Menghambat pembentukan prostaglandin secara sentral, namun tidak di jaringan, sehingga **tidak berefek sebagai anti-inflamasi**
- Tidak memiliki efek antiplatelet
- Efek samping ringan dan jarang, relatif tidak menyebabkan gangguan lambung
- Pada dosis besar (6-12 g) dapat menyebabkan kerusakan hati
- Pada dosis terapinya, merupakan pilihan yang aman bagi banyak kondisi kesehatan, termasuk untuk anak-anak dan ibu hamil/menyusui.

# ASETOSAL

(asam asetilsalisilat, *Aspirin*)



- Memiliki aktivitas **analgetik, antipiretik, dan antiinflamasi**
- Memiliki efek antiplatelet sehingga dapat mencegah pembekuan darah. Sebaiknya tidak digunakan pada pasien dengan **gangguan pembekuan darah** (misalnya hemofili), **sirosis hati, trombositopenia**, atau pada **pasca operasi**.
- Bersifat asam, dapat menyebabkan **iritasi mukosa lambung**. Sebaiknya jangan diminum ketika lambung kosong. Tidak direkomendasikan bagi pasien yang memiliki riwayat gangguan lambung.



## *lanjutan*



- Dapat menyebabkan ***Reye's syndrome*** (suatu gangguan serius pada sistem hepatik dan susunan saraf pusat), sebaiknya tidak digunakan pada anak-anak di bawah 12 tahun.
- 20% pasien **asma** memiliki sensitivitas/alergi terhadap aspirin. Sebaiknya tidak digunakan pada pasien dengan **riwayat alergi (rinitis, urtikaria, asma, anafilaksis, dll)**.
- Aspirin sebaiknya tidak digunakan pada **wanita hamil** karena dapat memperpanjang waktu kelahiran dan meningkatkan resiko pendarahan pasca kelahiran (*post-partum*).

# ANTALGIN

(metamipiron, metamizol, dipiron)



- memiliki efek analgetika, antipiretika, dan anti-inflamasi yang kuat
- merupakan obat lama, memiliki efek samping yang cukup berbahaya yaitu **leukopenia dan agranulositosis** yang dapat berakibat kematian (5%) → di Amerika, Inggris, dan Swedia sudah ditarik dari peredaran
- Di Indonesia ?

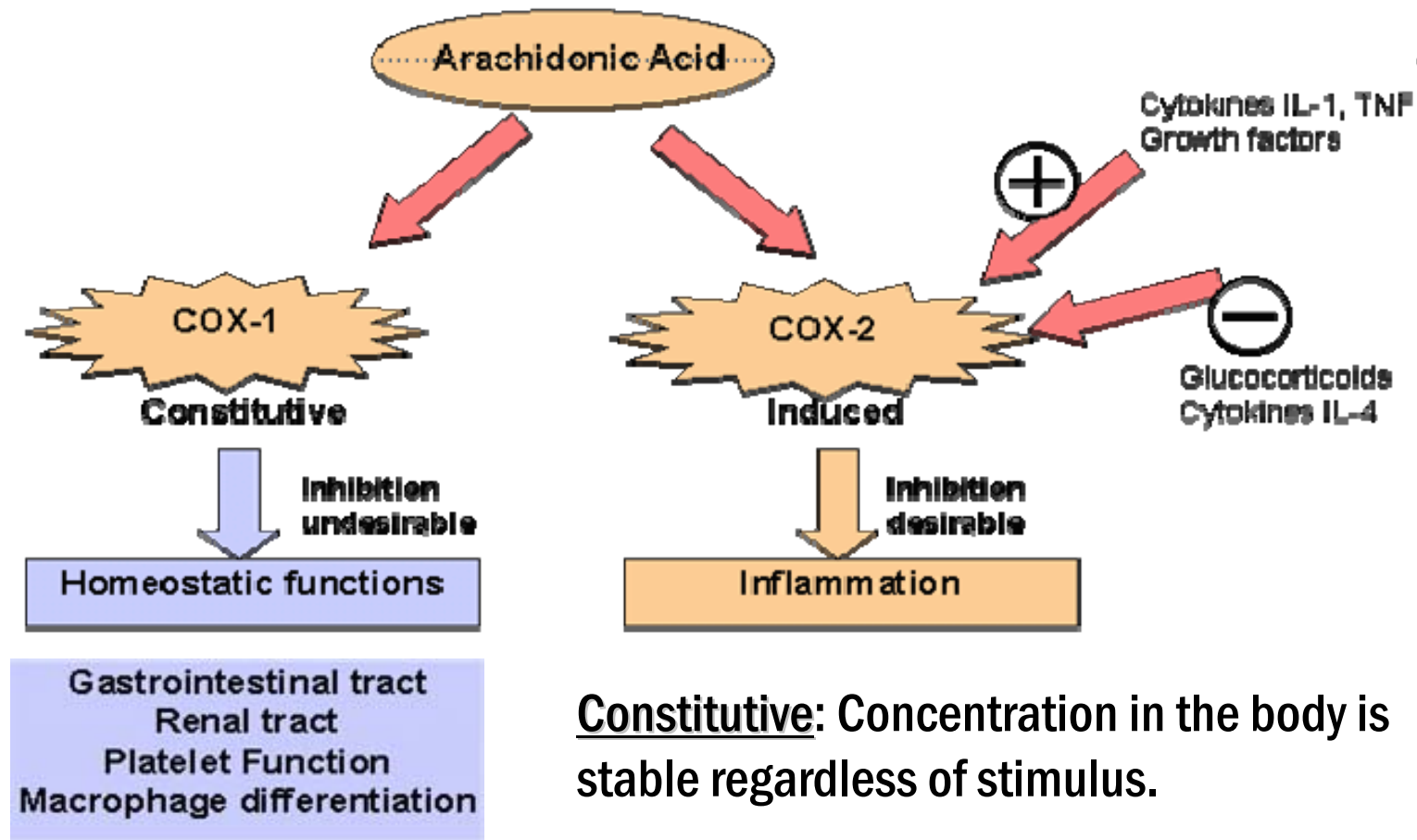
# ASAM MEFENAMAT



- Memiliki khasiat analgetik, antipiretik dan anti-inflamasi yang cukup, tapi tidak lebih kuat daripada asetosal.
- Bersifat asam, **dapat menyebabkan gangguan lambung**. Sebaiknya jangan diminum pada saat perut kosong, atau pada pasien dengan riwayat gangguan saluran cerna/lambung
- Banyak menyebabkan efek samping : **diare, trombositopenia, anemia hemolitik, dan ruam kulit**
- Tidak direkomendasikan untuk penggunaan pada anak-anak dan wanita hamil
- Sebaiknya tidak digunakan dalam jangka waktu lebih dari seminggu, dan pada pemakaian lama perlu dilakukan **pemeriksaan darah**.

# Konsep tentang enzim Cox

**Figure 3: The Current COX concept**



Constitutive: Concentration in the body is stable regardless of stimulus.

Induced: Increased concentration in response to stimulus (up-regulated).

# COX-I vs COX-II



- **COX-I**

- Bersifat **konstitutif**
- Menghasilkan prostaglandin yang bertanggungjawab terhadap keutuhan mukosa gastrointestinal dan tromboxan yang memperantarai agregasi platelet
- Penghambatan COX-I menyebabkan kerusakan GI

- **COX-II**

- Diinduksi (up-regulated) oleh adanya asam arakidonat dan beberapa sitokin. Dihambat oleh keberadaan glukokortikoid.
- Menghasilkan protaglandin yang bertanggungjawab pada peristiwa inflamasi.
- Penghambatan COX-II dapat mencegah nyeri

Can we inhibit COX-II and not COX-I?



## Perbandingan antara COX-1 dengan COX-2 (

	COX-1	COX-2
cDNA	kromosom 9; 22 kB	Kromosom 1; 8,3 kB
mRNA	2,8 kB	4,5 kB
Protein	72kDa: 599 asam amino	72 kDa: 604 asam amino
Perbedaan	Sisi aktif COX-1 lebih sempit	Sisi aktif COX-2 lebih luas
Regulasi	Utamanya konstitutif, meningkat 2-4 kali oleh stimulus inflamasi	Utamanya diinduksi ( 10-20 kali), konstitutif pada beberapa organ
Ekspresi jaringan	Sebagian jaringan, tetapi terutama platelet, lambung, ginjal	Diinduksi oleh rangsang inflamasi dan mitogen pada makrofag, monosit, sinoviosit, kondrosit, fibroblas, sel endotelial. Diinduksi oleh hormon pada ovarium dan membran janin. Konstitutif pada SSP, ginjal, testis, sel epitel trakea

(Pairet & Engelhardt, 1996)

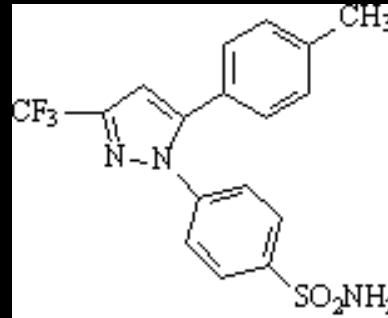
# Obat golongan inhibitor Cox-2 (golongan Coxibs)



## Celecoxib (Celebrex™)

Pfizer

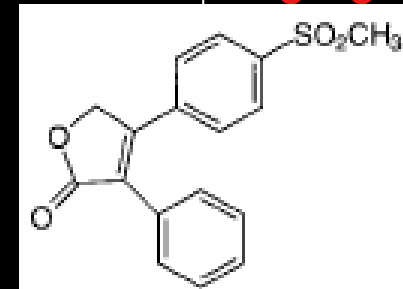
1<sup>st</sup> generation



## Rofecoxib (Vioxx™)

Merck

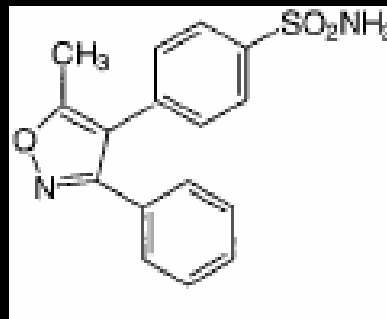
1<sup>st</sup> generation



## Valdecoxib (Bextra™)

Pfizer

2<sup>nd</sup> generation



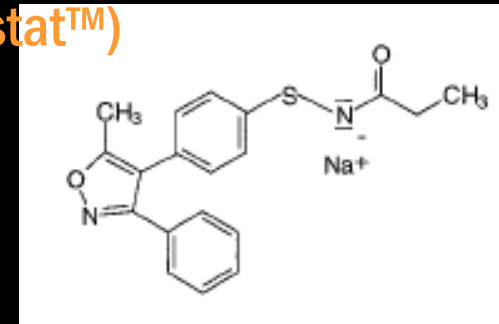
## Parecoxib (Dynastat™)

Pfizer

2<sup>nd</sup> generation

Prodrug of Bextra

IV injection



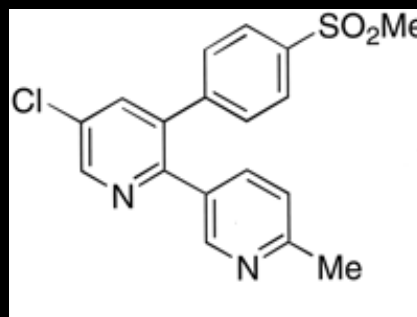
## Etoricoxib (Arcoxia™)

Merck

2<sup>nd</sup> generation

NDA under review

IV injection



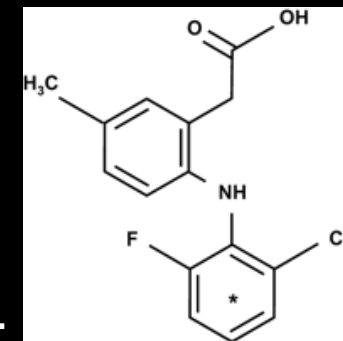
## Lumiracoxib (Prexige™)

Novartis

2<sup>nd</sup> generation

Phase III trials

Distinct structure, similar mech.



# Perbandingan efek samping



NSAIDs	COX-2 Inhibitors
- stomach pain	-decreased mucus
- heartburn	-decreased bicarbonate
- ulcer	-lowered mucosal blood flow
- bleeding	-inhibition of epithelial proliferation
- headache	-relatively few GI problems
- dizziness	- increased incidence of heart attack
- ringing in the ears	- increased myocardial infarctions
- rare kidney and liver problems	



## Nilai IC<sub>50</sub> OAINS pada penghambatan terhadap COX



OAINS	IC <sub>50</sub> (µg/ml)		
	COX-1	COX-2	Ratio COX-2/COX-1
Asetosal	0,3 ± 0,2	50 ± 10	166
Indometasin	0,001 ± 0,001	0,6 ± 0,08	60
Ibuprofen	1,0 ± 0,07	15 ± 5,3	15
Asetaminofen	2,7 ± 2,0	20 ± 12	7,4
Diklofenak	0,5 ± 0,2	0,35 ± 0,15	0,7
Naproxen	2,2 ± 0,9	1,3 ± 0,8	0,6
Celecoxib	39,8 nM	4,8 nM	0,12 (Lu dkk., 2005)

(Mitchell dkk., 1994)

# Analgesik opiat



- **Agonis seperti morfin:**

- Morfin
- Hidromorfon
- Oksimorfon
- Leforvanol
- Kodein
- Hidrokodon
- Oksikodon

- **Agonis seperti meperidin:**

- Meperidin
- Fentanil

- **Agonis seperti metadon:**

- Metadon
- Propoksifen

- **Antagonis:**

- Nalokson

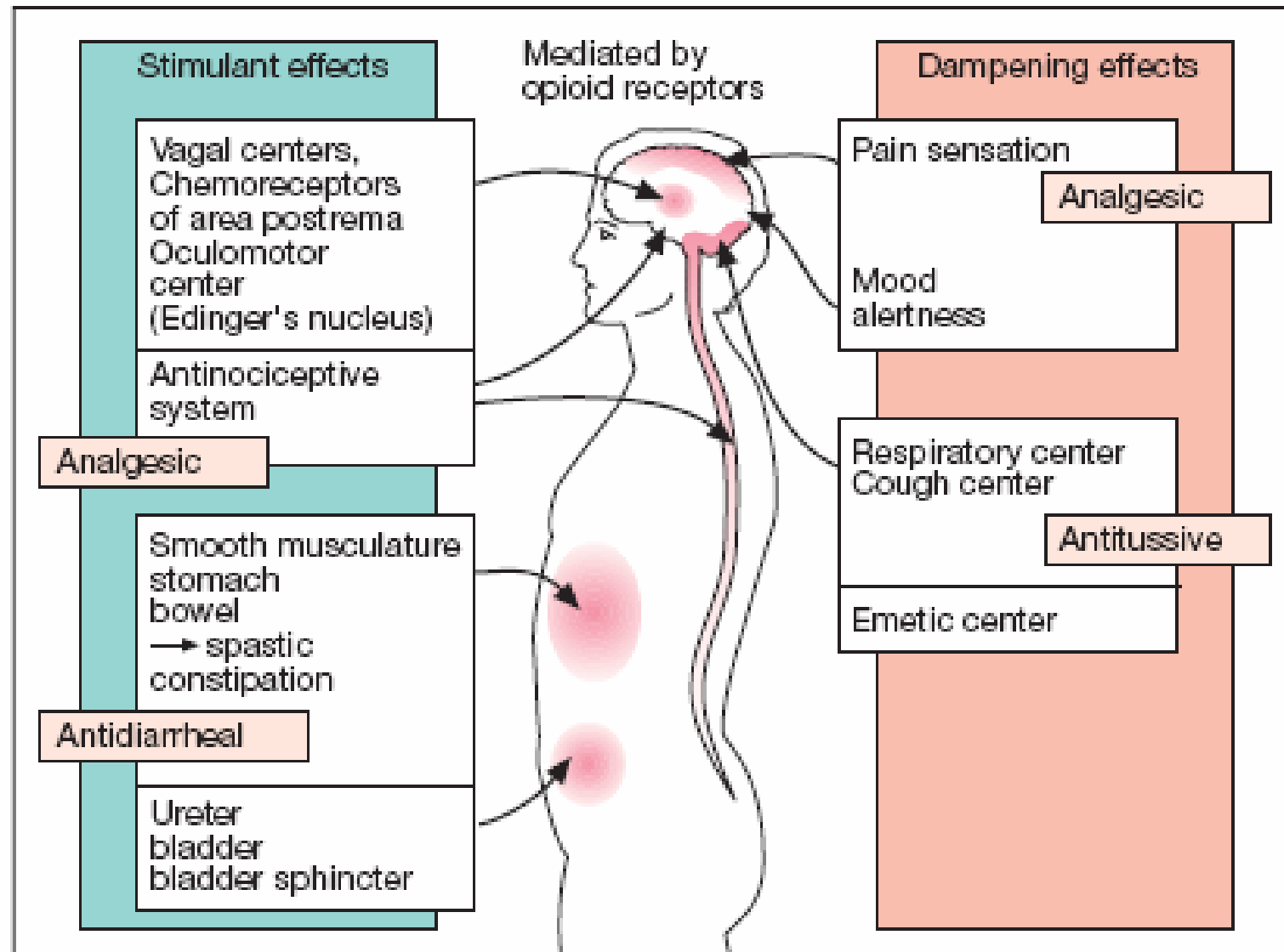
- **Analgesik sentral:**

- tramadol

# Mekanisme ?



- Bekerja pada **reseptor opiat** di SSP → reseptor yang memodulasi transmisi nyeri → menurunkan persepsi nyeri dg cara menyekat nyeri pada berbagai tingkat, terutama di otak tengah dan medulla spinalis
- Reseptor opiat ada 3 :
  - **Reseptor  $\mu$  (mu)** : Berperan dalam Analgesia supraspinal, Depresi respirasi, Euforia, Ketergantungan
  - **Reseptor  $\kappa$  (kappa)** : Berperan dalam analgesia spinal, miosis, sedasi
  - **Reseptor  $\delta$  (delta)** : disforia, halusinasi, stimulasi pusat vasomotor



B. Effects of opioids



# CONTOH OBAT GOLONGAN OPIAT



- **MORFIN**

- Digunakan sebagai standar analgesik opiat lain
- Umumnya diberikan secara s.c., i.m, iv. Dosis oral 2 x dosis injeksi.
- Efek samping: depresi respirasi, mual-muntah, nggliyeng, konstipasi, dll
- Metabolisme di hepar → hati-hati pada pasien dg penyakit liver

- **KODEIN**

- Waktu paruh 3 jam, efikasi 1/10 morfin, ketergantungan lebih rendah
- Digunakan untuk nyeri ringan dan sedang
- Dosis oral 30 mg setara dg aspirin 325-600 mg



- **PETIDIN**

- Waktu paruh 5 jam, efektivitas  $>$  kodein, tapi  $<$  morfin, durasi analgesianya 3-5 jam, efek puncak tercapai dlm 1 jam (injeksi) atau 2 jam (oral)
- Diberikan secara oral atau im
- Efek sampingnya setara dengan morfin
- Dosis 75-100 mg petidin setara dg 10 mg morfin

- **TRAMADOL**

- Waktu paruh 6 jam, efikasi 10-20% morfin, sebanding dg petidin
- Sifat adiktif minimal, efek samping lebih ringan drpd morfin

- **FENTANIL**

- Waktu paruh 3 jam, digunakan pasca operasi, tapi biasanya untuk anaestesi
- Efikasinya 80 x morfin, efeknya berakhir dlm 30-60 menit (dosis tunggal)
- Bisa diberikan dalam bentuk plester yang akan melepaskan obatnya 25 mg/jam untuk 72 jam  $\rightarrow$  untuk pasien kanker kronis

## Equianalgesic Dose Chart for Opioid Pain Medications



	Dosis Oral (mg)	Dosis parenteral (mg)
Codeine	180	NA
Fentanyl patch	NA	*
Hydrocodone	30	NA
Hydromorphone	4	1.5
Methadone	20	10
Morphine	30	10
Oxycodone	30	NA
Propoxyphene	180	NA

*\* 1  $\mu$ g of the fentanyl patch is equivalent to approximately 2 mg per day of orally administered morphine.*

McCaffery M, Pasero CL. Opioid analgesics In: Pain: clinical manual. 2d ed. St. Louis: Mosby, 1999:161-299.

# Efek samping utama obat golongan opiat



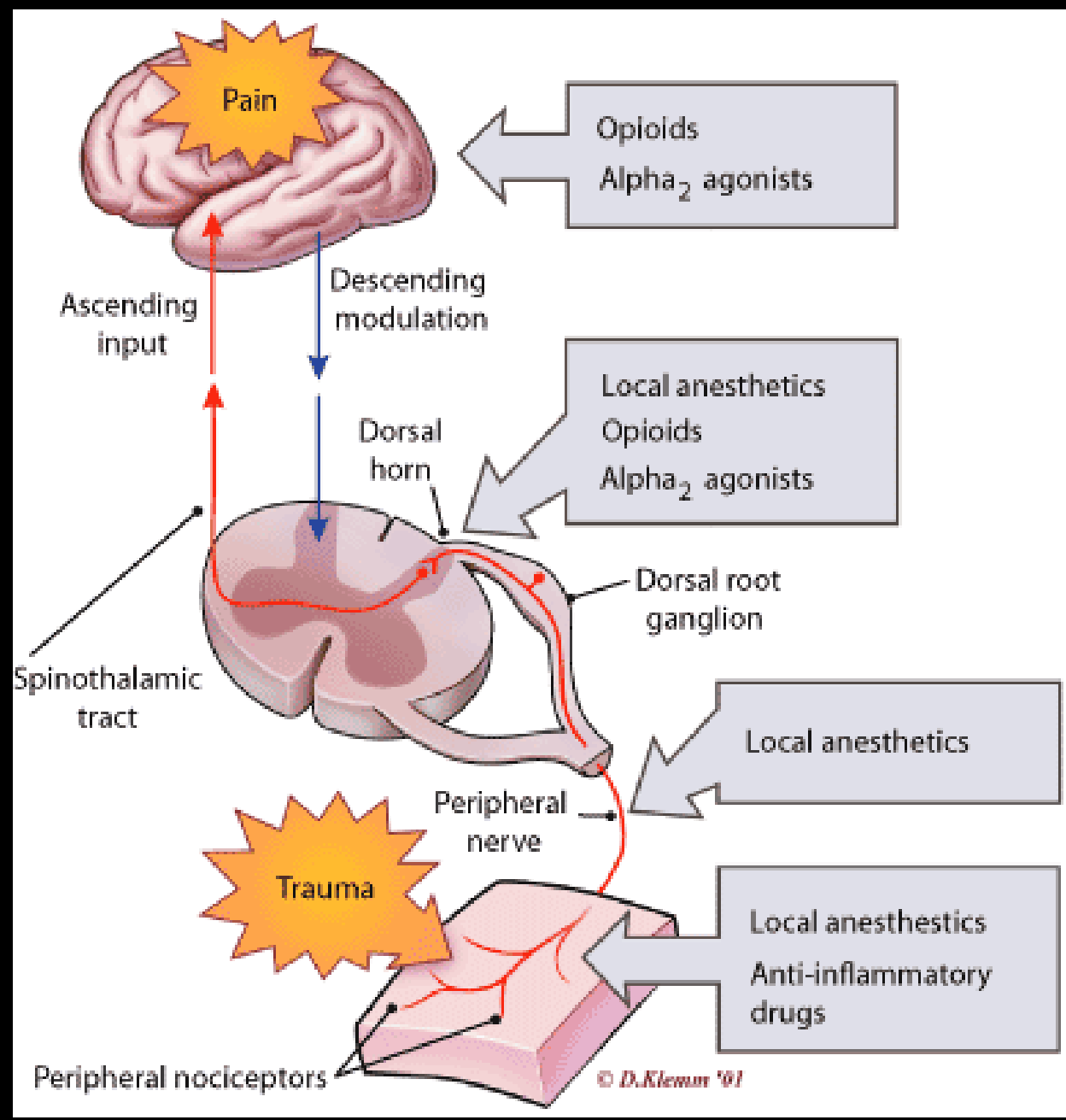
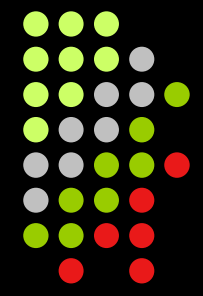
Efek	Manifestasi
Perubahan mood	Disforia, euforia
Kesadaran	Lemah, mengantuk, apatis, tidak bisa konsentrasi
Stimulasi CTZ	Mual, muntah
Depresi pernafasan	Kecepatan respirasi turun
Menurunkan motilitas GI	Konstipasi
Meningkatkan tonus spinkter	Biliary spasm, retensi urin
Pelepasan histamin	Urikaria, pruritus, asma
Toleransi	Perlu dosis lebih besar untuk mencapai efek yang sama
Dependensi	Terjadi gejala putus obat jika dihentikan secara tiba-tiba

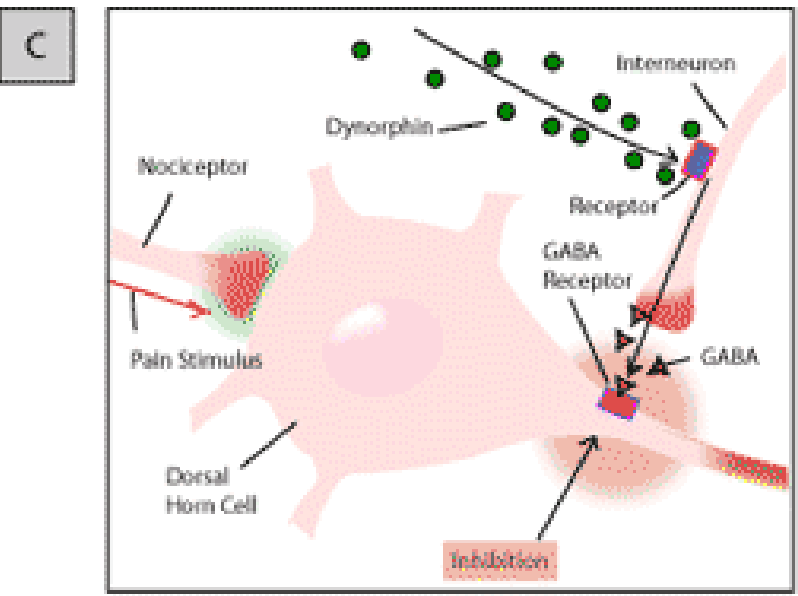
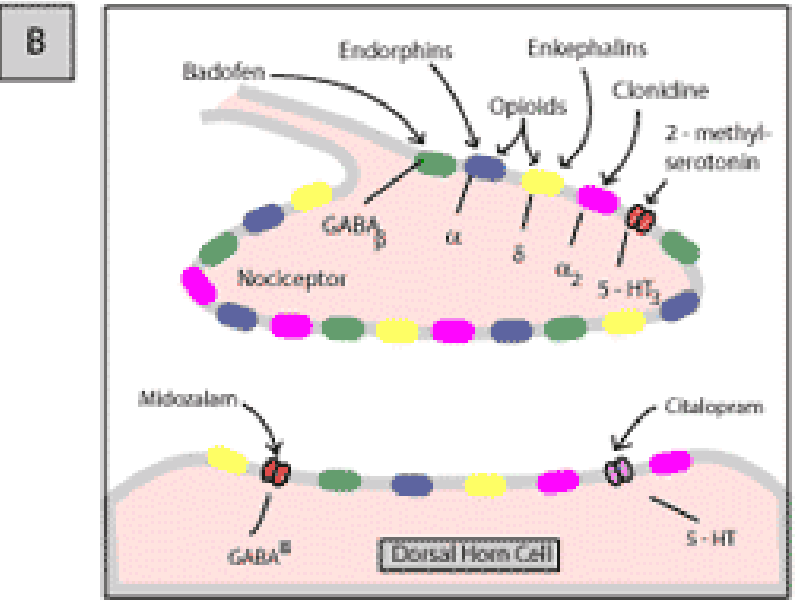
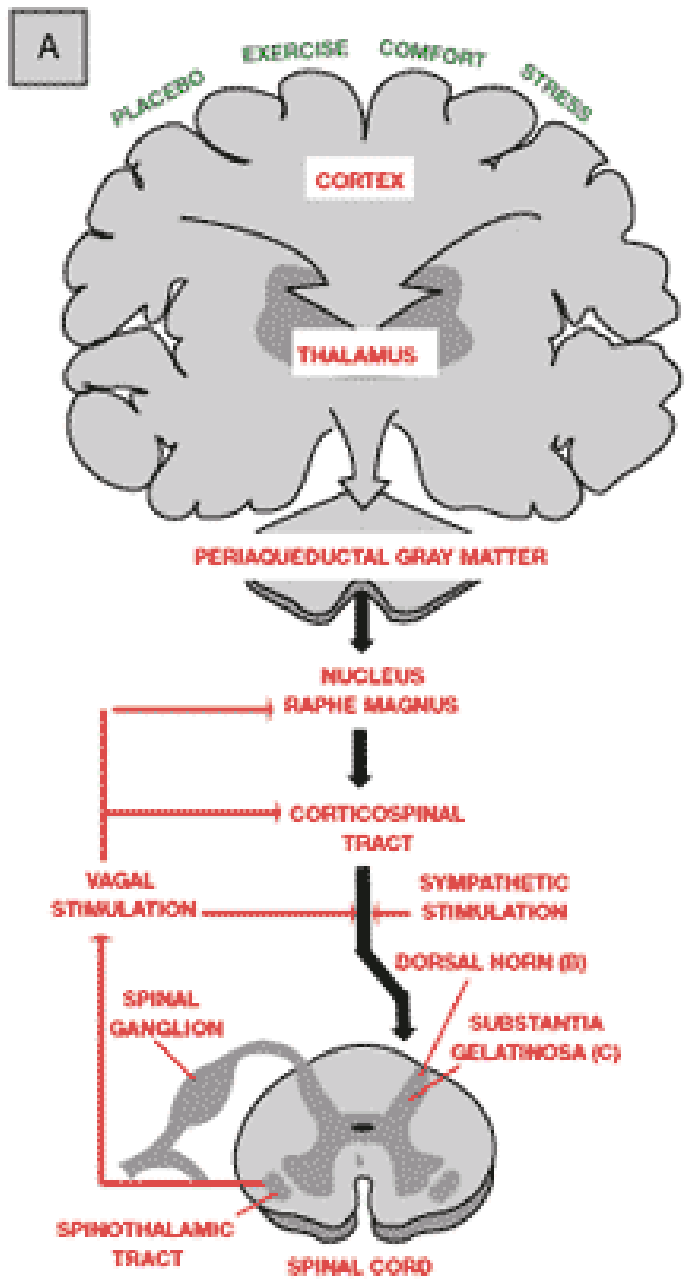


# Pemilihan obat ?

- Tergantung pada intensitas nyeri
- Mempertimbangkan kontraindikasi







### Figure A:

Antinociceptive pathways are activated when pain signals in the spinothalamic tract reach the brain stem and thalamus. The periaqueductal gray matter and nucleus raphe magnus release **endorphins** and **enkephalins**. A series of physicochemical changes then produce inhibition of pain transmission in the spinal cord.



### Figure B:

70% of endorphin and enkephalin receptors are in the presynaptic membrane of nociceptors. Thus, most of the pain signal is stopped before it reaches the dorsal horn. The signal is then further weakened by **dynorphin** activity in the spinal cord. The site of action of various analgesics is shown.

### Figure C:

Dynorphin activation of **alpha receptors** on inhibitory interneurons causes the release of **GABA**. This causes **hyperpolarisation of dorsal horn cells** and inhibits further transmission of the pain signal.

### Implications for pain therapy:

Medications that mimic the effects of **endorphins and enkephalins** are the mainstays of chronic pain therapy. Newer drugs that mimic or potentiate the effects of **GABA or alpha-2** receptor agonists have made it possible to target therapy for chronic pain syndromes.

# Selesai

