

SINDROM NYERI KANKER: PATOFISIOLOGI DAN KLASIFIKASI KLINIS

CANCER PAIN SYNDROME: PATHOPHYSIOLOGY AND CLINICAL CLASSIFICATION

Yusak Mangara Tua Siahaan*

ABSTRACT

Cancer pain is a subjective and complex complaint that is a priority in the world of oncology because it affects most aspects of the patient's life, especially on quality of life and psychosocial responses. The recognition of cancer pain syndromes and the ability to analyze differences in the underlying pathophysiology and etiology as clinical classification are important because they determine the therapeutic and prognostic implications needed by cancer pain syndrome sufferers. Pathophysiologically, cancer pain is divided into nociceptive pain, neuropathic pain or mixed pain.

Keywords: cancer pain, clinical classification, pathophysiology

ABSTRAK

Nyeri kanker merupakan suatu keluhan subjektif dan kompleks yang menjadi prioritas dalam dunia onkologi karena mempengaruhi sebagian besar aspek dalam kehidupan penderita terutama pada kualitas hidup dan respon psikososial. Pengenalan terhadap sindrom nyeri kanker (SNK) dan kemampuan menganalisa perbedaan dari patofisiologi dan etiologi yang mendasari penting sebagai klasifikasi klinis karena menentukan implikasi terapi dan prognosis yang diperlukan oleh penderita sindrom nyeri kanker. Berdasarkan patofisiologinya, nyeri kanker dapat dibagi menjadi nyeri nosiseptif, nyeri neuropatik ataupun nyeri campur.

Kata Kunci: klasifikasi klinis, nyeri kanker, patofisiologi

Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan / RS. Siloam Karawaci, Indonesia, Tangerang, Indonesia.

Korespondensi: yusak.siahaan@lecturer.uph.edu

PENDAHULUAN

Nyeri kanker merupakan suatu keluhan subjektif dan kompleks yang menjadi prioritas dalam dunia onkologi karena mempengaruhi sebagian besar aspek dalam kehidupan penderita terutama pada kualitas hidup dan respon psikososial.¹ Nyeri dapat terjadi pada tiap tahapan perjalanan penyakit bahkan dapat menjadi keluhan yang pertama kali dirasakan saat terdiagnosa keganasan. Sindrom nyeri kanker didefinisikan sebagai manifestasi nyeri yang terjadi pada penderita kanker akibat progresivitas penyakit maupun intervensi diagnosa ataupun terapi kanker yang didapatkan.^{1,2} Suatu studi memperkirakan 30-50% dari penderita kanker akan mengalami sindrom nyeri kanker tersebut.^{3,4} Pengenalan terhadap sindrom nyeri kanker dan kemampuan menganalisa perbedaan dari etiologi yang mendasari penting karena menentukan implikasi terapi dan prognostik yang diperlukan oleh penderita sindrom nyeri kanker.¹⁻³ Salah satu upaya untuk mempermudah diagnosa dan tatalaksananya adalah melalui pengklasifikasian nyeri kanker yang umumnya berdasarkan intensitas, onset, lokasi, dan patofisiologi nyeri.

PEMBAHASAN

Patofisiologi Nyeri Kanker

Klasifikasi dari sindrom nyeri kanker yang umum dan paling banyak digunakan dalam berbagai literatur ialah klasifikasi berdasarkan patofisiologi nyeri dimana sebagian besar penderita nyeri kanker akan mengalami 2 jenis nyeri yakni nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik (Tabel 1).^{2,6,7} Kedua jenis nyeri tersebut dapat terjadi bersamaan pada seorang penderita kanker dan dikenal sebagai jenis nyeri campur.^{3,4,7} Dalam suatu studi metaanalisis, didapat 59% penderita kanker mengalami nyeri nosiseptif, 19% nyeri neuropatik sedangkan 20% lainnya mengalami nyeri campur.²

Nyeri nosiseptif

Merupakan jenis nyeri yang terjadi akibat adanya perlukaan pada jaringan kulit, tulang, otot maupun organ visera.^{7,8} Stimulasi noxius pada jaringan tersebut akan mengaktifasi ujung-ujung saraf aferen nosiseptor dan ditransmisikan melalui serabut saraf C dan A-d menuju medulla spinalis sehingga dipersepsikan sebagai rasa nyeri.⁸ Pada penderita kanker, nyeri nosiseptif umumnya terjadi akibat

Tabel 1. Diagnosis Banding Nyeri Nosiseptif dan Neuropatik

	Nyeri Nosiseptif		Nyeri Neuropatik
	Nyeri somatik	Nyeri Visera	
Patofisiologi	Injuri pada otot, tulang, jaringan penyokong	Kompresi, infiltrasi, distensi organ visera	Injuri sistem saraf Saraf perifer, spinal cord Sistem saraf pusat
Gejala	Tajam Terlokalisir, berdenyut, seperti tertekan	Lebih difus, tidak terlokalisir, tumpul, dan terasa kolik	Distesia/parestesia: tingling, terbakar, tersetrum, pedih Hipoestesia; baal, kesulitan pada kemampuan motorik halus, kelemahan otot
Tanda	Nyeri alih ke area terdekat atau bagian distal tubuh		Hipersensitifitas: alodinia, hiperalgnesia Hiposensitifitas: berkurangnya sensasi kutaneus pada vibrasi, temperatur, nyeri, dan sentuhan ringan
Durasi	Minggu hingga bulan Nyeri membaik selama penyembuhan injuri jaringan		Bulan hingga tahun Nyeri bertahan lebih lama dibandingkan waktu penyembuhan yang diperkirakan
Pengaruh terhadap kehidupan sehari-hari	Lebih ringan dibandingkan nyeri neuropatik		Sering lebih berat dibandingkan nyeri nosiseptif
Respon terhadap Opioid	Berespon baik terhadap opioid dan medikasi nyeri Opioid dengan atau tanpa analgesik adjuvan		Tidak memuaskan Hampir selalu membutuhkan terapi kombinasi Nyeri adjuvan (antikonvulsan, antidepressant) dengan opioid
Manajemen			

pertumbuhan tumor atau sel kanker yang membesar sehingga menginfiltrasi atau mendesak jaringan tubuh lainnya.⁴⁻⁸ Secara umum nyeri nosiseptif terdiri dari nyeri somatik dan nyeri visera. Karakteristik nyeri nosiseptif somatik umumnya berupa nyeri tajam, terlokalisir, berdenyut, dan terasa ditekan, sedangkan nyeri nosiseptif visera muncul akibat sekunder dari penekanan, infiltrasi, atau distensi dari organ visera seperti toraks atau abdominal sehingga karakteristik nyeri lebih tumpul dan difus.⁶⁻¹¹

Sel kanker mensekresi beberapa mediator yang memodulasi nosiseptor. Mediator yang disekresi secara langsung diantaranya proton (H⁺), Endotelin-1 (ET-1), TNF α , Nerve Growth Factor (NGF), tripsin, dan opioid, sedangkan mediator yang disekresi secara tidak langsung adalah bradikinin (BK) dan triptase.^{3,12}

Nyeri somatik

Nyeri somatik pada penderita kanker dapat disebabkan oleh invasi pada tulang, sendi, otot, atau jaringan penyokong, dapat juga diakibatkan spasme

otot pada area kerusakan jaringan oleh kanker, insisi pascaoperasi, induksi radioterapi ataupun kemoterapi.^{10,13} Nyeri nosiseptif somatik terjadi karena adanya stimulasi nosiseptor pada kulit, otot, sendi dan jaringan ikat yang ditransmisikan oleh serabut saraf A-d dan C menuju kornu dorsalis, mencapai talamus dan pusat lain di otak. Nyeri dirasakan sebagai sensasi yang dapat dirasakan dengan jelas dan dapat dilokalisasi dengan baik.¹¹ Pada struktur somatik, pertumbuhan tumor tidak saja menyebabkan kerusakan jaringan tetapi juga memicu jaringan untuk memproduksi mediator inflamasi yang akan mengaktifasi nosiseptor *primary ending of afferent sensory neuron*, mediator inflamasi yang dilepaskan diantaranya ATP, ion Potassium, Substansi P (SP), bradikinin (BK), serotonin (5HT) dari platelet, histamin dari sel mast, serta mediator jaringan lain seperti prostaglandin (PG), *nerve growth factor* (NGF), sitokin (TNF- α), proton (H⁺) dan mengaktifkan 2 reseptor sensitif asam yakni reseptor vanilloid (TRPV1) dan kanal ion ASIC.^{3,11}

Nyeri visera

Nyeri visera merupakan nyeri yang disebabkan proses patologis yang terjadi pada organ interna seperti metastase hepar, obstruksi biliaris, pankreatitis, obstruksi kolon atau usus kecil. Nyeri visera pada penderita kanker dibangkitkan oleh berbagai kondisi seperti iskemik, spasme, peradangan (pembentukan mediator inflamasi sekunder) dari otot halus dan stimulus mekanikal seperti kompresi atau traksi langsung pada ligamen, pembuluh darah atau mesenterika, maupun struktur neural yang memperdarahi organ visera. Serabut nosiseptif organ visera berada pada saraf simpatis dan parasimpatis sehingga nyeri yang dibangkitkan melalui aktivasi dari serabut tersebut tidak dapat dilokalisasi dengan baik.^{3,11}

Nosiseptor organ visera memiliki dua jenis reseptor yakni reseptor ambang tinggi dan ambang rendah. Reseptor ambang batas tinggi akan teraktivasi oleh stimulus mekanik yang umumnya didapat pada hati, paru paru, sistem pencernaan, ureter dan kandung kemih sedangkan reseptor ambang rendah merupakan reseptor yang teraktivasi oleh stimulasi natural. Organ visera mengandung aferen nosiseptif yang dalam keadaan normal akan bersifat "diam". Aferen nosiseptif tersebut akan tersensitisasi apabila terjadi peradangan lokal atau cedera jaringan sehingga menjadi sensitif dan dapat teraktivasi oleh stimulus yang pada awalnya hanya merupakan stimulus natural dan tidak menyebabkan perlukaan jaringan.^{3,6,11}

Informasi viserosensori disampaikan melalui serat aferen simpatis dan parasimpatis. Aferen nosiseptif dari organ visera toraks dan abdominal berjalan sepanjang serat eferen simpatis. Aferen toraks berjalan ke splanik sebelum menyatu ke paravertebra dan memasuki kornu dorsalis sedangkan aferen abdomen berjalan ke plexus splanika dan splanik toraks sebelum memasuki jalur simpatis dan berakhir pada lamina I dan V medulla spinalis.^{3,5}

Nyeri neuropatik

Nyeri neuropati merupakan jenis nyeri yang banyak diderita penderita kanker, Bennett dkk memperkirakan terdapat 18,7–21,4% penderita

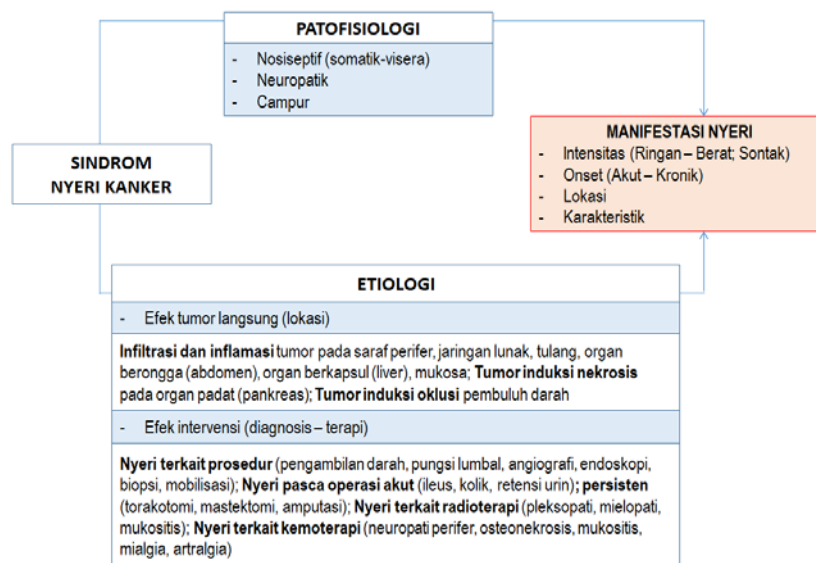
kanker yang mengalami nyeri neuropatik tersebut.^{1,4} Nyeri neuropatik pada kanker dapat terjadi akibat adanya kerusakan pada sistem saraf perifer maupun sentral yang berhubungan dengan jenis kanker dan intervensi terapi.^{8,9} Kerusakan sistem saraf, diantaranya diakibatkan infiltrasi langsung sel kanker pada saraf, kompresi saraf, kemoterapi, radioterapi maupun toksisitas saraf. Karakteristik nyeri neuropatik pada kanker berupa manifestasi hipersensitif pada saraf seperti nyeri terbakar, sensasi listrik, kesemutan dan manifestasi hiposensitif seperti rasa baal dan kelemahan otot.⁹⁻¹²

Mekanisme sensitisasi perifer pada nyeri neuropatik

Sensitisasi nosiseptor pada kerusakan serabut saraf akibat ekspansi tumor atau efek terapi dapat menyebabkan timbulnya nyeri neuropatik melalui beberapa mekanisme, salah satunya adalah peningkatan densitas membran kanal-kanal natrium.⁵ Peningkatan densitas membran kanal natrium ganglia akar dorsalis (DRG) pada serabut saraf yang mengalami kerusakan menyebabkan neuron menjadi hipereksitabel dan mendorong timbulnya aktivitas ektopik. Perubahan kanal-kanal ion tersebut menyebabkan terjadinya sensitisasi, penurunan ambang potensial aksi dan aktivitas spontan pada neuron aferen primer yang rusak.^{5,9-10}

Mekanisme sensitisasi sentral pada nyeri neuropatik

Neuron kornu dorsalis akan memacu aktivitas traktus spinotalamik sebagai bagian dari jaras asending nosiseptif. Dampak dari aktivitas spontan yang berasal dari input aferen mengakibatkan meningkatnya aktivitas jaras spinotalamik, meluasnya area penerima dan meningkatkan respon terhadap impuls aferen. Fenomena tersebut dikenal sebagai sensitisasi sentral yang ditandai oleh meningkatnya aktivitas neuron sehingga ambang batas stimulus menjadi lebih rendah. Sensitisasi tersebut berhubungan dengan aktivitas kanal ion pada reseptor (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) AMPA dan N-metil-D-Aspartat (NMDA) yang berkaitan dengan fungsi sistem inhibitorik sehingga memberikan gambaran berupa alodinia dan hiperalgesia. Stimulus yang terus menerus bisa menyebabkan kerusakan neuron



Gambar 1. Klasifikasi Klinis Sindrom Nyeri Kanker

melalui proses apoptosis yang dipicu baik oleh modulasi intrinsik Ca^{++} atau juga oleh gangguan enzimatis di neuron itu sendiri.⁹⁻¹¹

Klasifikasi Sindrom Nyeri Kanker

Klasifikasi sindrom nyeri kanker berdasarkan etiologi yang mendasari dapat berupa nyeri yang berhubungan dengan tumor secara langsung, nyeri yang terkait intervensi (diagnosis ataupun terapi), dan jenis nyeri lainnya (nyeri sontak). (Gambar 1)

Nyeri terkait tumor

Infiltrasi neoplasma pada tulang, sendi, otot, dan jaringan penyokong dapat menghasilkan nyeri somatik yang persisten. Nyeri pada tulang belakang merupakan area metastasis tulang tersering dan mengakibatkan nyeri punggung pada penderita. Proses infiltrasi tumor tersebut juga dapat menyebabkan kerusakan pada sistem saraf.¹¹

Sindrom nyeri visera akibat tumor^{4,5,11-12}

Nyeri visera akibat penekanan tumor mengakibatkan beberapa kondisi sesuai dengan lokasi metastasis ataupun penekanan tumor yaitu seperti sindrom distensi hepar disebabkan adanya area sensitif nyeri pada liver adalah daerah kapsul, pembuluh darah, diafragma, dan saluran empedu. Saraf aferen nosiseptif yang mempersarafi struktur-struktur ini berjalan melalui pleksus seliak, nervus phrenus, dan nervus interkostalis inferior. Metastasis

intrahepatik yang luas, tumor primer yang berukuran besar, atau hepatomegali yang berkaitan dengan kolestasis dapat menyebabkan sensasi tidak nyaman pada regio subkostalis dekstra, dan pada beberapa kasus pada daerah punggung kanan atau sekitarnya. Nyeri biasanya bersifat tumpul dan memberat saat perubahan posisi atau dapat berupa nyeri tajam saat inspirasi dalam. Apabila terdapat keterlibatan dari diafragma atau saluran empedu, nyeri dapat juga menjalar sampai ke bahu kanan atau regio skapula.^{3,12}

Karsinomatosis peritoneal dan obstruksi usus kronik yang merupakan nyeri difus abdomen dapat terjadi akibat distensi, peregangan mesenterium, atau iskemia mural yang berkaitan dengan karsinomatosis peritoneal atau obstruksi usus kronik. Kanker ovarium atau kanker kolorektal merupakan penyebab tersering dari keadaan ini. Nyeri dapat bersifat kontinu atau kolik, dan dapat menjalar sesuai dengan dermatom dari segmen tulang belakang yang mempersarafi visera yang terkena. Mual, muntah dan konstipasi seringkali menyertai keluhan nyeri.^{4,12}

Nyeri perineal maligna (rektal, genital, atau difus) perineal sering ditemukan pada tumor rektum dan kolon, saluran reproduksi perempuan, dan sistem genitourinarius daerah distal. Nyeri biasanya memberat pada posisi duduk atau berdiri, dengan atau tanpa tanda tenesmus atau spasme kandung kemih yang berat.^{2,4,12}

Sindrom nyeri neuropatik akibat tumor^{4,11,12}

Sindrom nyeri neuropatik dapat disebabkan oleh infiltrasi tumor atau kompresi pada saraf tepi, radiks atau pleksus. Karakteristik nyeri umumnya berupa nyeri tajam dan disestesia (sensasi nyeri abnormal seperti terbakar) sesuai dermatomal yang terkena.

Neuralgia kranialis merupakan nyeri umumnya dirasakan sebagai suatu sensasi seperti ditusuk pada daerah tenggorokan atau leher, yang menjalar sampai ke telinga atau regio mastoideus. Nyeri dapat timbul spontan atau dicetuskan oleh gerakan mengunyah, menelan, batuk, berbicara atau sentuhan pada leher tetapi dapat juga bersifat episodik dan hilang timbul. Neuralgia kranialis dapat diakibatkan proses metastasis pada daerah basal tengkorak, sinus-sinus, leptomeningen, atau jaringan lunak pada daerah kepala atau leher.^{4,12}

Pleksopati merupakan nyeri kanker yang mekanismenya diperkirakan terjadi akibat kerusakan pembuluh darah kecil dan infark pada pleksus ataupun saraf akibat infiltrasi tumor. Gejala dan tanda biasanya menunjuk kepada lokasi yang spesifik dari kerusakan saraf.^{2,4,12} Beberapa jenis pleksopati seperti, pleksopati servikalis yang terjadi akibat infiltrasi oleh suatu proses metastasis pada pleksus daerah servikal dapat menyebabkan sensasi nyeri atau sensasi terbakar pada daerah periaurikuler, postaurikuler, regio anterior leher atau pada daerah wajah, kepala dan juga bahu.^{4,12} Pleksopati brakialis merupakan infiltrasi pada pleksus brakialis paling sering disebabkan oleh kanker paru, kanker payudara, atau limfoma. Keterlibatan pleksus inferior dapat menyebabkan nyeri hebat pada area siku, lengan depan dan jari ke 4 dan 5 disertai kelemahan dan penurunan sensoris yang didahului oleh nyeri pada daerah bahu dan lengan atas.^{4,12}

Jenis pleksopati lainnya yaitu pleksopati lumbosakralis. Kolorektal, servikal, kanker payudara, sarkoma, dan limfoma merupakan tumor yang paling sering menyebabkan pleksopati lumbosakral. Pasien dengan gangguan pada dinding pelvik biasanya menderita pleksopati superior, dengan nyeri yang dirasakan pada regio inguinal dan sepanjang daerah anterior dan medial dari paha, sedangkan pasien

dengan lesi pada daerah yang lebih medial atau daerah paraspinal mengalami nyeri pada daerah distal tungkai dan kaki, dan paha posterior. Tumor pelvik dapat merusak pleksus sakral dengan manifestasi nyeri perineal dan juga tanda-tanda gangguan pada kandung kemih atau disfungsi usus besar.^{4,12}

Radikulopati dapat disebabkan oleh semua bentuk keganasan yang menekan, mendistorsi, atau menimbulkan peradangan pada radiks. Nyeri radikulopati dapat timbul sebagai akibat dari metastasis leptomeningeal, tumor intradural (misalnya meningioma, neurofibroma, atau ependimoma), atau tumor pada rongga epidural. Nyeri radikuler dapat bersifat kontinu atau intermiten, tumpul atau tajam atau disestetik yang berhubungan dengan kelainan neurologis yang ditemukan.^{4,12}

Nyeri terkait intervensi^{2-4,9-14}

Beberapa intervensi diagnosis pada kasus kanker dapat menimbulkan nyeri yang umumnya bersifat akut seperti pungsi lumbal, biopsi sumsum tulang belakang, venapuncture, patasentesis dan torakosintesis. Namun nyeri akibat intervensi diagnosis lebih jarang terjadi dengan derajat lebih ringan dibandingkan nyeri akibat intervensi terapi.⁹⁻¹² Sindrom nyeri akibat tatalaksana pengobatan kanker (pembedahan, radiasi, atau kemoterapi) dapat menyebabkan nyeri somatik, visera, hingga neuropatik yakni:

Nyeri pasca pembedahan

Nyeri pasca pembedahan yang persisten timbul akibat prosedur pembedahan menyebabkan kerusakan pada jaringan dan berlangsung lebih dari 3 bulan setelah pembedahan, nyeri tersebut menetap meskipun jaringan pada area lokasi telah mengalami proses penyembuhan.³ Kondisi ini umum terjadi pada penderita kanker yang menjalani torakotomi, mastektomi, ataupun amputasi. Mekanisme yang paling umum berperan dalam nyeri pasca pembedahan adalah sensitisasi sentral.¹²

Nyeri pasca torakotomi memiliki insidensi berkisar 5-65% pada penderita kanker yang ditandai dengan munculnya nyeri neuropatik dengan distribusi hingga beberapa intercostal dari bekas luka operasi. Traksi pada tulang iga serta reseksi merupakan

penyebab paling sering terjadinya perlukaan saraf intercostal. Nyeri umumnya menghilang secara perlahan setelah beberapa bulan hingga tahun.¹²

Nyeri pasca mastektomi memiliki angka kejadian nyeri persisten pada pasien pascamastektomi terjadi pada 20-50% pasien dalam bentuk alodinia maupun nyeri phantom. Nyeri dirasakan pada area diseksi post-aksila akibat perlukaan pada saraf intercostobrakial saat dilakukan diseksi kelenjar getah bening aksila.¹²

Nyeri pasca amputasi merupakan nyeri phantom umumnya dialami oleh penderita kanker yang menjalani amputasi. Nyeri phantom adalah pengalaman nyeri yang berkelanjutan yang dialami oleh penderita pada area tubuh yang telah dilakukan amputasi. Nyeri dapat dirasakan seperti terbakar, gatal, ataupun tertekan dengan waktu nyeri yang bervariasi pada masing-masing penderita. Nyeri phantom dapat terjadi akibat penyesuaian peta somatotropik yang dialami sehingga memunculkan gangguan persepsi akibat adanya anggota tubuh yang hilang.¹²

Nyeri pasca radioterapi

Radioterapi yang digunakan pada penderita kanker dapat menyebabkan kerusakan sistem saraf pusat dan perifer sebagai manifestasi dari radionekrosis fokal. Pada sistem saraf pusat, radiasi mengenai substansia alba ataupun spinal cord sedangkan kerusakan pada sistem saraf perifer dapat berupa pleksopati brakialis dan lumbosakral ataupun mielopati.^{3-4,9,12}

Sindrom nyeri akut yang diinduksi terapi radiasi terjadi pada 30-40% pasien yang menjalani terapi radiasi paliatif untuk metastasis tulang dapat terjadi peningkatan intensitas nyeri tulang segera setelah menjalani radioterapi. Nyeri dapat dirasakan dengan intensitas lebih tinggi pada sebagian kecil pasien dan biasanya dikeluhkan sebagai suatu nyeri multifokal yang memberat saat beraktivitas.^{4,12}

Neuropati yang diinduksi radiasi merupakan nyeri pleksopati brakialis yang disertai parestesia dan kelemahan pada ekstremitas atas dapat terjadi setelah dilakukan terapi radiasi pada pasien dengan kanker payudara. Nyeri yang bersifat akut tersebut dapat

hilang secara spontan. Pleksopati brakialis yang diinduksi oleh terapi radiasi pada umumnya timbul berbulan-bulan sampai beberapa tahun setelah terapi selesai dilakukan.⁴

Sindrom nyeri kronik dapat diinduksi terapi radiasi.^{3,9} Terapi radiasi dapat menyebabkan sindrom nyeri kronik yang berkaitan dengan kerusakan terhadap visera, jaringan lunak maupun jaringan saraf. Pleksopati servikal, brakial atau lumbosakral yang diinduksi radiasi paling sering muncul berbulan-bulan sampai bertahun-tahun setelah terapi. Nyeri biasanya jauh lebih ringan dibandingkan dengan pleksopati yang diakibatkan oleh suatu keganasan, kelemahan dan gangguan sensoris timbul lebih dini berkaitan dengan limfoedema dan juga perubahan lokal pada jaringan kulit. Mielopati kronik akibat radiasi menimbulkan gejala-gejala sensoris, termasuk juga nyeri, yang secara umum mempercepat perkembangan dari kerusakan sistem motorik dan autonom. Nyeri biasanya dirasakan seperti suatu sensasi terbakar, terlokalisir pada daerah setinggi kerusakan pada tulang belakang ke bawah.^{4,12}

Nyeri pasca kemoterapi

Obat-obatan yang digunakan pada kemoterapi perlu didokumentasi untuk mengetahui efek neurotoksik secara langsung maupun tidak langsung. Obat kemoterapi dapat mengaktivasi membran ion (Na, Ca, K) ataupun reseptor (NMDA) pada *dorsal root ganglia* dan *dorsal horn neurons* sehingga mengubah ion sitosolik. Nyeri yang timbul umumnya pada bagian distal ekstremitas disertai rasa baal dan parestesi. Beberapa jenis obat kemoterapi yang diduga menimbulkan efek sitotoksik antara lain cisplatin, oxaliplatin, vincristine dan paclitaxel.^{4,12}

Mukositis oral merupakan komplikasi nyeri akut yang paling sering ditemukan berkaitan dengan kemoterapi sistemik dan dapat timbul dalam 1-2 minggu paska pemberian terapi. Agen kemoterapi yang diduga kuat berhubungan dengan keadaan ini adalah methotrexate, 5-fluorouracil dan doxorubicin. Nyeri dapat dirasakan sangat berat yang mengakibatkan keadaan gizi pasien memburuk.¹²⁻¹³

Polineuropati yang diinduksi kemoterapi dapat timbul sebagai sindrom nyeri akut maupun kronik

pada pemakaian agen kemoterapi seperti vincristine, paclitaxel, cisplatin, oxaliplatin, thalidomide dan bortezomib.^{4,12} Manifestasi neuropati umumnya berupa nyeri dengan sensasi terbakar, parestesi dan terkadang disertai kelemahan dan juga penurunan fungsi proprioseptif. Nyeri akut dapat menghilang dalam beberapa minggu dan kambuh pada saat diberikan kemoterapi tambahan. Pada 15-50% kasus nyeri ini dapat berkembang menjadi suatu nyeri neuropati kronik.^{10,12}

Atralgia dan mialgia akut dapat timbul segera setelah pemberian kemoterapi yang dapat bertahan selama beberapa hari. Mekanisme yang menyebabkan nyeri pada tulang dan otot tersebut belum dapat diketahui. Atralgia dan mialgia tersebut juga dapat terjadi sebagai akibat dari pemberhentian atau tapering off dari pemberian glukokortikoid dosis tinggi.¹²

Nyeri kepala akut sering dijumpai setelah pemberian kemoterapi intratekal dengan menggunakan methotrexate, cytarabine atau asam trans-retinoat. Derajat keparahan dan durasi lamanya nyeri bervariasi sesuai dengan pemberian regimen terapi.¹²

Nyeri sentak¹²⁻¹⁵

Nyeri sentak terjadi sekitar 64.8% kasus onkologi.¹³ Nyeri sentak ialah nyeri akut pada penderita yang telah memiliki nyeri kronik stabil sebelumnya dan menjalani penanganan nyeri. Penyebab dari nyeri ini bervariasi dan berbeda pada tiap individu, umumnya berhubungan dengan komorbiditas yang dimiliki penderita. Namun literatur lain juga menuliskan nyeri sentak pada kasus nyeri kanker dapat disebabkan oleh tumor yang dimiliki.¹² Nyeri yang muncul bervariasi dari sisi kualitas, intensitas, dan waktu terjadinya nyeri. Mekanisme nyeri sentak dapat terjadi secara nosiseptif (38-53%), neuropatik (10-54%), hingga campuran (20-52%).¹²⁻¹³ Apabila tidak terkontrol menyebabkan penderita mengalami kualitas hidup yang buruk dan merugikan penderita.^{12,14,15}

KESIMPULAN

Nyeri kanker merupakan suatu keluhan subjektif dan kompleks yang dapat disebabkan oleh efek langsung tumor dan terapi. Klasifikasi klinis

nyeri kanker penting dipahami oleh klinisi sehingga melalui pemahaman patofisiologi, lokasi tumor, dan manifestasi klinisnya dapat ditentukan diagnosa yang tepat dan tatalaksana yang optimal di bidang onkologi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Roberto A, Deandrea S, Greco MT, Corli O, Negri E, Pizzuto M, dkk. Prevalence of Neuropathic Pain in Cancer Patients: Pooled Estimates From a Systematic Review of Published Literature and Results From a Survey Conducted in 50 Italian Palliative Care Centers. *J Pain Symptom Manage*. 2016 Jun;51(6):1091-102. Doi: 10.1016/j.jpainsymman.2015.12.336. Epub 2016 Mar 25.
2. Haumann J, Joosten EA, Everdingen MH. Pain prevalence in cancer patients: status quo opportunities for improvement? *Curr Opin Support Palliat Care* 2017(11):99-104.
3. Siahaan YMT. Nyeri Kanker 2021. Edisi ke-1. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan; 2021.
4. Portenoy RK, Ahmed E. Cancer Pain Syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Jun;32(3):371-86. doi: 10.1016/j.hoc.2018.01.002.
5. Esin E, Yalcin S. Neuropathic cancer pain: What we are dealing with? How to manage it? *Onco Targets Ther*. 2014; 7: 599–618. Doi: 10.2147/OTT.S60995
6. Eller-Smith OC, Nicol AL, Christianson JA. Potential Mechanisms Underlying Centralized Pain and Emerging Therapeutic Interventions. *Front Cell Neurosci*. 2018; 12: 35. Doi: 10.3389/fncel.2018.00035
7. Freynhagen R, Parada HA, Calderon-Ospina CA, Chen J, Rakhmawati Emril D, Fernández-Villacorta FJ, dkk. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Curr Med Res Opin*. 2019 Jun;35(6):1011-8. Doi: 10.1080/03007995.2018.1552042.
8. Falk S, Bannister K, Dickenson AH. Cancer pain physiology. *Br J Pain*. 2014 Nov; 8(4): 154–62. Doi: 10.1177/2049463714545136
9. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *British J Anaes*. 2013 111 (1): 105–11. Doi:10.1093/bja/aet208
10. Yoon SY, Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *Korean J Intern Med*. 2018 Nov; 33(6): 1058–69. Doi: 10.3904/kjim.2018.162
11. Schmidt BL, Hamamoto DT, Simone DA, Wilcox GL. Mechanism of Cancer Pain. *Mol Interv*. 2010 Jun; 10(3): 164–178. doi: 10.1124/mi.10.3.7
12. Cherny N. Cancer pain syndromes: overview. Edisi ke-5. Dalam: Cherny N, Fallon M, Kaasa S,

- Portenoy RK, Currow DC, editor. Oxford Textbook of Palliative Medicine. United Kingdom: Oxford University Press; 2015.h. 152-65.
13. Garg R. Acute Pain Syndromes in Cancer. J Anesth Crit Care Open Access. 2016; 4(3): 00136. Doi: 10.15406/jaccoa.2016.04.00136
 14. Setiabudy R, Irawan C, Sudoyo AW. Opioid use in Cancer Pain Management in Indonesia: a Call for Attention. Acta Medica Indonesiana. 2015; 47(3): 244-50.
 15. Ahmedzai SH, Bautista MJS, Bouzid K, Gibson R, Gumara Y, Hassa AAI, dkk. Optimizing cancer pain management in resource-limited settings. Supportive Care in Cancer. 2019; 27(36): 21113-24. Doi: 10.1007/s00520-018-4471-z