

TINJAUAN PUSTAKA

MANAJEMEN NYERI PADA PASIEN KANKER PAYUDARA STADIUM PALIATIF DENGAN CANCER PAIN

Mahmud^{1*}, Sudadi¹, Muhammad Brian Ristianto¹

¹Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

*Corresponden author : Mahmud, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia (mud1313@yahoo.com)

ABSTRAK

Nyeri merupakan gejala paling sering dan ditakuti pada pasien dengan kanker, dan meskipun 80-90% nya dapat tertangani dengan baik, namun nyeri kanker tetap menjadi masalah kesehatan secara global. Nyeri pada kanker menjadi salah satu aspek perawatan paliatif. Perawatan paliatif merupakan sebuah pendekatan yang meningkatkan kualitas kehidupan pasien dan keluarganya yang menghadapi penyakit yang mengancam nyawa. Perawatan paliatif memerlukan identifikasi awal, pemeriksaan dan terapi. Penentuan perawatan paliatif menggunakan skoring, antara lain 5-poin skoring paliatif. Terapi nyeri kanker menggunakan panduan dari *step-ladder* WHO, dengan penilaian nyerinya menggunakan NRS atau *Numeric Rating Scale*. Kanker terbanyak di Indonesia yaitu kanker payudara, dengan prevalensi penyebaran dari kanker tersebut yaitu metastasis ke tulang. Diperlukan adanya penanganan yang tepat dalam manajemen nyeri pada pasien paliatif dengan nyeri yang disebabkan oleh kanker pada umumnya, dan terutama pada kanker payudara dengan metastasis ke tulang.

Kata kunci: kanker payudara; manajemen nyeri; nyeri kanker; pelayanan paliatif

ABSTRACT

Pain is one of the most common and feared symptoms in patients with cancer, and even though good or complete pain control can be achieved in 80–90 % of cancer patients, cancer-related pain continues to be a major public health problem globally. Cancer pain becomes one of palliative care's aspect. Palliative care is an approach that improves the quality of life of patients and their families facing the problem associated with life threatening illness. Palliative care needs early identification, examination, and therapy. There is screening for palliative care, such as 5-point palliative score. Cancer pain therapy uses step-ladder WHO guideline, with NRS or Numeric Rating Scale as its pain assessment. Breast cancer has the highest incidence in Indonesia, with bone metastatic becomes its most common occurrence in its late phase. Cancer pain management generally becomes important, particularly towards breast cancer and its bone metastatic manifestation..

Keywords: breast cancer; cancer pain; pain management; palliative care

Article Citation : Mahmud, Sudadi, Muhammad Brian Ristianto, Manajemen Nyeri Pada Pasien Kanker Payudara Stadium Paliatif Dengan *Cancer Pain*. Jurnal *Komplikasi Anes-Tesi* 8(2)-2021.

Pendahuluan

Nyeri didefinisikan sebagai pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan yang berkaitan atau menyerupai yang berkaitan dengan kerusakan jaringan yang nyata atau potensial.¹ Nyeri merupakan gejala paling sering dan ditakuti pada pasien dengan kanker, dan meskipun 80-90% nya dapat tertangani dengan baik, namun nyeri terkait kanker tetap menjadi masalah kesehatan secara global. Meskipun demikian, prevalensi dari kejadian nyeri kanker memiliki rentang yang sangat bervariasi. Hal ini dapat disebabkan oleh tiga faktor yaitu studi prevalensi dilakukan dengan situasi dan kelompok kanker yang berbeda, tidak adanya baku emas dalam menilai adanya nyeri dan keparahannya, serta kesulitan dalam menilai jenis nyeri; dimana nyeri pada kanker dapat secara langsung maupun tidak langsung berhubungan dengan kanker itu sendiri, serta dapat menyerupai nyeri akut atau kronis.²

Di Indonesia, data Riskesdas tahun 2018 menunjukkan bahwa angka prevalensi kanker di Indonesia yaitu 1,79 per 1000 penduduk, dimana hal ini mengalami kenaikan dari tahun 2013 yaitu 1,4 per 1000 penduduk.³ Insidensi kanker terbanyak di Indonesia didominasi oleh kanker payudara dan kanker serviks.⁴ Hal ini juga sama di RSUP Dr. Sardjito, dimana data penyebaran kanker tersering dalam periode 2008-2017 menunjukkan kanker tersering yaitu kanker payudara, diikuti kanker serviks, kolorektal, nasofaring, ovarium, NHL, trakea-bronkus-paru, myeloid leukemia, limfoid leukemia, dan kanker tiroid.⁵

Perawatan paliatif merupakan sebuah pendekatan yang meningkatkan kualitas kehidupan pasien dan keluarganya yang menghadapi penyakit yang mengancam nyawa, melalui pencegahan dan meredakan penderitaan melalui identifikasi awal dan pemeriksaan serta terapi yang tepat dari nyeri dan masalah lainnya seperti fisik, psikososial dan spiritual.⁶ Nyeri sebagai sebuah aspek dari perawatan paliatif, terutama dalam penanganan kanker menjadi sebuah perhatian. Diperlukan adanya penanganan yang tepat dalam manajemen

nyeri pada pasien paliatif dengan nyeri yang disebabkan oleh kanker. Pada tinjauan pustaka ini dibahas mengenai penanganan nyeri kanker pada pasien paliatif pada umumnya, dengan menghususkan pada kanker payudara sebagai kasus kanker terbanyak di Indonesia.

Mekanisme Nyeri

Nyeri merupakan hasil dari serangkaian proses kompleks neurofisiologis yang dikenal dengan nosisepsi, dengan empat komponen yaitu transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi.⁷ Nosisepsi merupakan respons neural yang disebabkan oleh stimulus yang jelas atau traumatik. Semua nosisepsi menyebabkan nyeri, namun tidak semua nyeri disebabkan oleh nosisepsi.⁸ Transduksi merupakan sebuah proses dimana stimulus diubah menjadi impuls listrik pada ujung syaraf sensoris. Transmisi merupakan konduksi dari impuls listrik ini ke sistem saraf pusat melalui dorsal horn pada spinal cord dan thalamus dengan proyeksi pada kortikal singulata, insular dan somatosensoris. Modulasi nyeri merupakan proses perubahan transmisi nyeri. Dikatakan bahwa baik mekanisme inhibisi dan eksitatorik dapat memodulasi transmisi impuls nyeri pada sistem saraf pusat. Persepsi nyeri disebutkan dimediasi melalui thalamus yang bertindak sebagai pusat penghubungan untuk sinyal nyeri yang datang dan korteks somatosensoris primer yang bertindak sebagai penentu dari pengalaman sensoris yang spesifik.⁷

Sementara itu, nyeri neuropatik melibatkan mekanisme sentral perifer dan sentral neural yang kompleks dan secara umum dikaitkan dengan lesi komplet dari nervus perifer, ganglia dorsalis, serabut syaraf, atau struktur sentral lainnya. Nyeri neuropatik secara klasik disebutkan paroksismal, terasa terbakar, dan berkaitan dengan hiperpathia. Mekanisme dari nyeri neuropatik meliputi:⁸

1. Aktivitas neuronal yang terus menerus dan spontan pada neuron afferen primer,
2. Sensitivitas mekanis yang berkaitan dengan kompresi syaraf secara kronis,

3. Arus pendek antara serabut nyeri dan serabut lainnya melalui demielinisasi sehingga menghasilkan aktivasi serabut nosisepsi oleh stimulus yang tidak jelas pada lokasi nyeri,
4. Reorganisasi fungsional dari area penerima dari serabut syaraf dorsalis sehingga input sensoris dari syaraf sekitarnya yang masih intak dapat meningkatkan impuls dari input dari area nyeri
5. Aktivitas listrik spontan dari sel syaraf dorsalis atau nukleus thalamus
6. Pelepasan inhibisi segmental pada tulang belakang
7. Kehilangan pengaruh inhibisi *descending* yang bergantung pada input sensoris normal
8. Lesi pada thalamus dan struktur supraspinal lainnya

Nyeri kronis merupakan nyeri yang bertahan diluar waktu nyeri akut, atau setelah waktu yang normal untuk terjadi penyembuhan, yaitu antara 1-6 bulan. Nyeri kronik dapat berupa nosiseptif, neuropatik atau campuran. Nyeri kronik paling sering terjadi pada kelainan muskuloskeletal, kelainan visceral kronis, lesi pada saraf, lesi dari sistem saraf pusat, dan nyeri kanker; dimana nyeri pada kanker seringkali bertipe campuran.⁸

Mekanisme Nyeri Kanker

Mekanisme nyeri kanker merupakan proses patologis yang kompleks yang melingkupi baik perubahan seluler, jaringan hingga sistemik yang terjadi pada proliferasi, invasi, dan metastasis kanker, selain juga menimbulkan interaksi mutual antara sel kanker, sistem saraf perifer dan pusat, serta sistem imun.⁹ Nyeri pada kanker itu sendiri biasanya berasal dari beberapa sebab:⁶

1. Adanya tumor atau penampakan atau pertumbuhan metastasis
2. Terapi antikanker (prosedur diagnostik, intervensi bedah, radioterapi, kemoterapi)
3. Mekanisme yang tidak langsung terkait dengan kanker dan terapinya (infeksi,

ketidakseimbangan metabolik, nyeri miofasial)

4. Mekanisme yang tidak terkait dengan kanker dan terapinya (migraine, nyeri diabetik neuropati, nyeri punggung bawah)

Nyeri yang disebabkan oleh adanya tumor atau metastasis dapat disebabkan oleh adanya invasi neoplastik dari tulang, sendi, otot atau jaringan ikat. Massa tumor memproduksi dan/atau menstimulasi produksi lokal dari mediator inflamasi yang menyebabkan aktivasi nosisepsi perifer. Selain itu, nyeri somatik kanker dapat juga disebabkan oleh spasme otot reaktif pada area jaringan yang rusak oleh kanker, nyeri insisi post pembedahan, atau gejala nyeri yang disebabkan oleh radio/kemoterapi (seperti mukositis, proctitis). Nyeri somatik kanker dapat dibagi menjadi nyeri superficial misalnya ulserasi perkutaneus oleh keterlibatan maligna, dan nyeri dalam yang misalnya disebabkan oleh infiltrasi sumsum tulang belakang oleh sel malignan, lesi osteolitik. Sebagian besar nyeri kutaneus terlokalisir, tajam atau menusuk. Sementara nyeri dalam nampak menyebar dan tumpul. Pada struktur somatik, tumor yang tumbuh secara langsung melibatkan jaringan akan menyebabkan pelepasan ion potassium, ATP, bradykinin, prostanoide dan mediator inflamasi lainnya yang akan mengaktifkan nosiseptor yang terletak pada ujung primer dari neuron sensoris afferent.⁶

Pada nyeri yang disebabkan oleh terapi antikanker, sumbernya disebabkan oleh struktur yang rusak dari sistem saraf perifer maupun pusat. Gejala defisit neurologis dan nyeri dapat timbul dalam rentang lambat, antara beberapa minggu hingga bulan yang menyebabkan kesulitan dalam menilai penyebab nyeri.⁶

Nyeri yang disebabkan secara tidak langsung oleh kanker maupun terapinya meliputi infeksi herpes zooster, nyeri terkait otot (myofasial), nyeri akibat osteoporosis, dan nyeri terkait ulkus decubitus. Sementara itu, nyeri yang mekanismenya tidak terkait dengan kanker dapat meliputi migraine, nyeri kepala, osteoarthritis, diabetik neuropati dan nyeri punggung bawah yang semuanya dapat timbul sebelumnya atau bersamaan dengan kanker. Namun, pada pasien kakeksia pada stadium kanker terminal,

gejala ini dapat timbul lebih signifikan dan dapat mengganggu kualitas hidup.⁶

Dikarenakan kompleksnya mekanisme kanker, maka penilaian atau *assesment* nyeri kanker meliputi banyak aspek. Salah satunya digunakan singkatan SOCRATES dalam menilai nyeri kanker, yaitu *Site, Onset, Character, Radiation, Associated factors, Timing, Exacerbating/relieving factors, Severity*.⁹ Intensitas nyeri merupakan karakteristik paling relevan dalam nyeri, sehingga dianggap sebagai baku emas dalam penilaian nyeri dan dapat digunakan dalam evaluasi dan pilihan terapi. Beberapa metode telah digunakan untuk menilai intensitas nyeri, salah satunya dengan NRS (*Numerical Rating Scale*), yaitu nyeri intensitas rendah (1-3), sedang (4-6), dan berat (7-10). Lokasi nyeri merupakan petunjuk yang penting, dimana pada nyeri kanker, nyeri dapat terjadi pada lokasi metastasis dan dapat terjadi di lebih dari satu tempat. Pemetaan lokasi nyeri juga menjadi penting dalam penilaian nyeri.¹⁰

Sementara itu, variabel waktu dari nyeri kanker juga menjadi hal yang penting. Tidak hanya mengenai seberapa lama nyeri kanker, namun juga apakah nyeri dirasakan terus menerus atau hilang timbul (*intermittent*). Nyeri yang dirasakan lebih dari 3 bulan baik hilang timbul maupun terus menerus disebut sebagai nyeri kronis, sementara kurang dari itu disebut sebagai nyeri akut.¹⁰

Konsep Paliatif pada Pasien dengan Kanker

Tujuan dari pelayanan paliatif pada pasien dengan kanker adalah memastikan semua pasien, mendapatkan kualitas hidup yang sebaik mungkin sepanjang perjalanan penyakitnya. Terdapat beberapa sistem skoring yang digunakan dalam menentukan atau skrining pasien dengan kanker yang memerlukan perawatan paliatif antara lain kuesioner Pallia-10, PCST (*Palliative Care Screening Tool*) dan 5 poin skoring paliatif yang juga digunakan di RSUP Dr. Sardjito. 5 poin skoring paliatif terdapat pada tabel di bawah dengan salah satu poinnya merupakan penilaian status fungsional menggunakan ECOG. Nilai 5 ke atas menunjukkan pasien memerlukan perawatan paliatif¹¹.

ECOG merupakan salah satu alat penilaian status fungsional yang lebih bersifat subyektif, sedangkan penilaian status fungsional secara obyektif yaitu dengan akselerometer dan sistem monitoring aktivitas elektronik (*Electronic Activity Monitoring System* atau EAMS). Penilaian status fungsional dengan ECOG menunjukkan adanya korelasi antara status fungsional dengan durasi bertahan hidup yang lebih lama, mampu memprediksi respon kemoterapi pada kanker, serta kualitas hidup pasien. Pasien dengan kualitas hidup yang rendah dihubungkan dengan skor ECOG yang tinggi. Namun demikian, ECOG rentan terhadap bias dan sensitivitas yang rendah dikarenakan bersifat subyektif.¹²

Kanker Payudara

Tujuan dari pelayanan paliatif pada pasien dengan kanker adalah memastikan semua pasien, mendapatkan kualitas hidup yang sebaik mungkin sepanjang perjalanan penyakitnya. Terdapat beberapa sistem skoring yang digunakan dalam menentukan atau skrining pasien dengan kanker yang memerlukan perawatan paliatif antara lain kuesioner Pallia-10, PCST (*Palliative Care Screening Tool*) dan 5 poin skoring paliatif yang juga digunakan di RSUP Dr. Sardjito. 5 poin skoring paliatif terdapat pada tabel di bawah dengan salah satu poinnya merupakan penilaian status fungsional menggunakan ECOG. Nilai 5 ke atas menunjukkan pasien memerlukan perawatan paliatif¹¹.

Secara anatomi, payudara merupakan kelenjar yang memproduksi air susu di depan dinding dada. Mereka terletak di otot pektoralis mayor, dan memiliki sokongan ligamen yang menempelkannya ke dinding dada. Payudara terdiri dari 15-20 lobus yang tersusun melingkar, dimana lemak yang menutupi lobus tersebut menentukan ukuran dan bentuk payudara. Setiap lobus terbentuk oleh lobulus yang berisi kelenjar pemroduksi air susu yang bergantung pada stimulasi hormon.^{13,14}

Kanker payudara berkembang karena adanya kerusakan DNA dan mutasi genetik yang dipengaruhi oleh paparan estrogen. Kadang-kadang terdapat pula pewarisan dari defek DNA atau gen pro-kanker seperti BRCA1 dan BRCA2. Oleh karena itu, riwayat

keluarga dengan kanker payudara atau ovarium meningkatkan resiko terjadinya kanker payudara.¹³ Faktor resiko lain meliputi riwayat karsinoma duktal in situ, BMI tinggi, kehamilan pertama atau nulliparitas lebih dari 30 tahun, *menarche* kurang dari 13 tahun, menopause yang terlambat dan terapi hormonal postmenopause.¹⁵ Pada individu normal, sistem imun mampu menyerang sel dengan DNA atau pertumbuhan yang abnormal, namun hal ini tidak terjadi pada pasien dengan kanker payudara yang menyebabkan perkembangan dan penyebaran tumor.¹³

Metastasis tulang merupakan kejadian metastasis yang paling sering pada kanker payudara dan merupakan tempat relapse jauh yang utama. Sekitar 60-70% metastasis pada kanker

payudara terjadi pada tulang, dan secara signifikan menurunkan keberlangsungan hidup pasien pada 5 tahun dan menyebabkan komplikasi serius; meskipun pasien dengan metastasis tulang diketahui memiliki nilai survivabilitas yang lebih tinggi dibandingkan metastasis di tempat lain.¹⁶

Gejala paling umum dari metastasis tulang meliputi osteodynia berat, fraktur patologis, dan kompresi syaraf. Selain itu, metastasis tulang menyebabkan reduksi secara nyata pada jaringan tulang yang pada akhirnya menyebabkan fraktur patologis, kompresi *spinal cord*, hiperkalsemia, kehilangan tulang dan nyeri yang hebat. Meskipun demikian, terdapat sejumlah pasien yang tidak bergejala sehingga menimbulkan deteksi yang terlambat dari metastasis tulang.¹⁶

Tabel 1. Poin skrining pelayanan paliatif

Parameter	Poin
1. Adanya metastasis atau kanker yang menyebar luas	1
2. Skoring status Fungsional, berdasarkan skoring status performa ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)	0-4
3. Adanya satu atau lebih komplikasi serius dari kanker tahap lanjut, yang biasanya berkaitan dengan prognosis <12 bulan (metastasis otak, hiperkalsemia, delirium, kompresi tulang belakang, <i>cachexia</i>)	1
4. Adanya satu atau lebih penyakit komorbid yang serius dan juga berkaitan dengan prognosis yang jelek (PPOK atau gagal jantung kronis sedang sampai berat, demensia, AIDS, gagal ginjal kronis, sirosis hepar stadium akhir)	1
5. Adanya masalah paliatif	1
Gejala tidak dapat dikendalikan dengan penanganan standar	1
Tekanan sedang hingga berat dari pasien atau keluarga terkait diagnosa kanker dan terapinya	1
Kekhawatiran pasien/keluarga terkait perjalanan penyakit dan pengambilan keputusan	1
Keluarga/pasien meminta konsultasi pelayanan paliatif	1
Tim membutuhkan bantuan dalam pengambilan keputusan yang kompleks atau menentukan tujuan pelayanan	1
Total	0-13

Tabel 2. Penilaian status fungsional berdasarkan ECOG

Grade	Status Performa ECOG
0	Aktif, mampu melakukan kegiatan sehari-hari sebelum sakit tanpa hambatan
1	Terbatas pada kegiatan fisik berat namun mobilitas baik dan dapat melakukan aktivitas ringan
2	Mobilitas baik dan mampu merawat diri sendiri namun tidak dapat melakukan aktivitas kerja hingga atau lebih dari 50% waktu terjaga
3	Mampu merawat diri namun terbatas di tempat tidur atau kursi lebih dari 50% waktu terjaga
4	Tidak mampu melakukan aktivitas atau merawat diri, sepenuhnya di tempat tidur atau kursi
5	Meninggal

Penanganan Nyeri kanker

Guideline manajemen nyeri *stepladder* dari WHO masih merupakan baku emas dalam standar manajemen nyeri, termasuk pada nyeri kanker.¹⁰ Panduan dari WHO tahun 1986 pada awalnya meliputi 3 langkah, dimana penanganan nyeri dimulai dari pemberian non-opioid dengan atau tanpa adjuvan. Bila nyeri memberat atau menetap kemudian terapi dinaikkan menjadi pemberian opioid lemah dengan atau tanpa adjuvan dan/atau NSAID dan bila nyeri masih menetap maka dapat diberikan kombinasi antara opioid dan non-opioid dengan atau adjuvan. Namun dengan adanya perkembangan teknologi dan ilmu medis, maka *stepladder* WHO menjadi 4, yaitu ditambahkan terapi intervensi seperti blok somatik, simpatetik, spinal stimulator, dan pembedahan untuk mengurangi nyeri.¹⁷

Penanganan nyeri kanker secara garis besar terbagi menjadi terapi farmakologis dan non farmakologis. Untuk terapi non farmakologis, disebutkan bahwa terapi-terapi seperti akupuntur, TENS (*Transcutaneous electrical nerve stimulator*), neuromodulasi eksternal, denervasi dan neuromodulasi menggunakan frekuensi radio (RF), stimulasi potensial aksi dan terapi analgetik lokal mungkin cukup efektif untuk menangani nyeri kanker.⁶ Sementara itu, secara farmakologis *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* mengadaptasi konsep dari WHO dengan beberapa penyesuaian. Pada dasarnya, penanganan nyeri kanker secara umum menurut NCCN yaitu sebagai berikut:¹⁸

1. Gunakan obat yang paling sesuai dengan diagnosis kanker, kondisi komorbid dan potensi interaksi obat
2. Regimen analgesik dapat meliputi opioid, asetaminofen, NSAID, atau adjuvan
3. Antisipasi dan tangani efek samping dari analgesik, termasuk konstipasi yang diakibatkan oleh opioid
4. Berikan dukungan psikososial
5. Berikan edukasi pada pasien dan keluarga
6. Optimalkan intervensi yang terintegrasi

Sementara itu, penanganan nyeri kanker terbagi menjadi 2 jenis yaitu penanganan nyeri

kanker pada pasien yang belum pernah mendapat terapi opioid dan pasien yang telah toleran dengan opioid. Untuk pasien yang belum pernah mendapat terapi opioid, dengan nyeri ringan (1-3) dapat diberikan terapi non-opioid dan adjuvan, kecuali terdapat kontraindikasi. Pada nyeri sedang (4-7) dapat diberikan terapi non-opioid dan adjuvan, serta terapi opioid aksi pendek sesuai kebutuhan, antara lain dengan oxycodone 5 mg dengan/tanpa asetaminofen 325 mg, hydrocodone 5 mg dengan asetaminofen 325 mg, hydromorphone 2mg per oral, atau morfin 5-7,5 mg kemudian nilai efektifitas dan efek samping dalam 1-4 minggu, titrasi bila perlu. Bila dosis perlu diberikan 3-4 kali dalam sehari, pertimbangkan opioid aksi panjang dan bila nyeri menetap berikan opioid yang terjadwal dengan dosis tambahan bila dibutuhkan. Untuk nyeri berat (≥ 8) dengan nyeri berat atau akut dapat dipertimbangkan *home care* atau perawatan di rumah sakit untuk mencapai target dari kenyamanan dan fungsi fisiologis pasien.¹⁸

Sementara itu, penanganan nyeri kanker ringan (1-3) dan berat (≥ 8) pada pasien dengan toleransi opioid sama dengan pasien yang belum mendapat terapi opioid. Untuk nyeri sedang (4-7), diberikan terapi non opioid dan adjuvan dengan opioid aksi pendek sesuai kebutuhan, lakukan titrasi opioid dengan tujuan meningkatkan dosis harian 30-50% hingga nyeri teratasi dan nilai efektifitas dan efek samping dalam 1-4 minggu setelah pemberian.¹⁸

Seperti yang telah disebutkan di awal, kanker payudara merupakan kanker yang palings ering terjadi di Indonesia, dan metastasis tulang merupakan hal yang sering terjadi pada kanker payudara dengan stadium lanjut. Dikatakan juga bahwa 30-90% dari pasien dengan kanker tingkat lanjut pada umumnya akan mengalami metastasis ke tulang. Metastasis tulang dapat berupa osteolitik (peningkatan resorpsi tulang), osteoblastik (kejadian sklerotik), atau campuran.¹⁹ Pada pasien dengan keluhan tersebut, pemberian ajuvan bisfosfonat menjadi hal yang dapat dipertimbangkan.

Bisfosfonat merupakan analog pirofosfat inorganik, derivat dari asam bisfosfonik¹⁹ yang menghambat presipitasi dari kalsium fosfat dan

kalsifikasi ektopik. Golongan bisfosfonat dapat mengikat dengan kuat pada kristal kalsium fosfat, menghambat pertumbuhannya, agregasi serta dissolusinya. Golongan bisfosfonat berkaitan dengan kuat kalsium fosforik dan mampu membatasi absorpsi tulang.²⁰

Substansi ini meliputi etidronate (ETI), tiludronate (TIL), clodronate (CLO), serta jenis bisfosfonat yang lebih baru dan mengandung nitrogen seperti pamidronate (PAM), alendronate (ALE), ibandronate (IBA), risedronate (RIS), dan asam zoledronat (ZA).²⁰

Golongan bisfosfonat terkuat (mengandung nitrogen) menghambat jalur biosintesis mevalonate/kolesterol. Target enzim yang paling penting pada bisfosfonat yaitu farnesyl pirofosfat sintase (FPPS), dimana inhibisinya akan menghambat sintesis komponen isoprenoid (farnesol dan geranylgeraniol) yang penting dalam translasi enzim *GTP-binding*, yang berpartisipasi dalam sinyal osteoklast intrasel. Konsentrasi dari metabolit isopentenyl pirofosfat (IPP) yang disebabkan inhibisi FPPS, kemungkinan bertanggungjawab dalam efek kontrol imun pada limfosit T dan dapat juga menyebabkan produksi metabolit ATP lain dengan aksi intrasel.²⁰

Sementara itu bisfosfonat yang tidak berisi non-nitrogen bekerja pada ATP dari komponen yang bervariasi sehingga membatasi fungsi selular. Bisfosfonat menginduksi produksi analog ATP yang memfasilitasi apoptosis sel. Bisfosfonat nitrogen mempengaruhi dan menahan transmisi dari sinyal selular pada tingkat sinyal protein yang kecil dimana hal tersebut penting dalam keberlangsungan hidup dan fungsi sel.²⁰

Bisfosfonat dapat mengurangi dan menunda komplikasi dari metastasis tulang, menjaga mobilitas dan fungsionalitas serta mengurangi nyeri. Glukokortikoid yang dikombinasikan dengan bisfosfonat dan terapi opioid yang diindikasikan pada nyeri tulang multifokal. Sementara itu, sebagai terapi anti-resorpsi, bisfosfonat dan denosumab menunjukkan penurunan dan penundaan dari kejadian komplikasi pada tulang. Sehingga dengan pemberian

bisfosfonat, kontrol terhadap nyeri tulang dapat dicapai dengan kualitas hidup yang terjaga.²⁰

Penyerapan terbesar dari bisfosfonat terjadi pada usus kecil melalui difusi pasif, dan berkurang dengan pemberian makanan terutama bila mengandung kalsium atau zat besi. Waktu paruh plasmanya sangat pendek karena bisfosfonat akan segera dideposit pada tulang pada area pembentukan dan destruksi tulang. Bisfosfonat tidak dimetabolisme di hepar, dimana ginjal menjadi satu-satunya jalur *clearance*-nya. Renal klirens nya tinggi, menunjukkan adanya jalur sekresi renal tubular. Toksisitas dari bisfosfonat meliputi:

1. Hipertermia transien dalam 24-48 jam pertama sejak administrasi yang akan kembali dengan pemberian asetaminofen
2. Tromboplebitis pada lokasi infus
3. Peningkatan intensitas nyeri setelah infus pertama kali
4. Gangguan gastrointestinal seperti mual muntah yang paling sering terjadi ketika obat digunakan secara oral
5. Hipofosforemia transien atau hipokalsemia dimana pasien dengan penyebaran metastasis tulang yang signifikan. Bila hipokalsemia menetap, hiperparatiroidisme sekunder dapat terjadi
6. Pansitopenia, kelelahan dan arthralgia
7. Gangguan fungsi renal, terutama jika obat diberikan secara intravena dan pada tingkat yang lebih cepat bila dosisnya terjadwal.¹⁹

Dikarenakan bisfosfonat merupakan inhibitor kuat dari osteolisis, mereka dapat menghambat invasi sumsum tulang dan keberlangsungan hidup dari sel kanker inaktif pada lingkungan mikro dari sumsum tulang. Bisfosfonat menunjukkan sinergisme dengan terapi anti neoplasma sehingga turut berkontribusi dalam apoptosis sel maligna. Dari kombinasinya dengan radioterapi; peningkatan densitas tulang, peningkatan rekalsifikasi pada area yang terdampak, reduksi penggunaan opioid, reduksi skala nyeri dan peningkatan kualitas hidup pasien dapat diamati. Bisfosfonat membatasi dan menunda morbiditas osteopenia terkait dengan terapi antineoplastik seperti terapi hormon pada pasien dengan kanker prostat dan payudara. Peningkatan pada

keberlangsungan hidup secara keseluruhan dapat terlihat pada kanker dengan metastasis tulang seperti pada kanker prostat, paru, multipel myeloma dan kanker prostat.²⁰

Indikasi penggunaan bisfosfonat harus selalu dievaluasi bahkan jika pasien sudah bebas nyeri atau pada tahap awal penyakit karena bisfosfonat dapat menjaga kesehatan tulang pada pasien dengan kanker dan mewakili terapi suplemental pada pasien dengan tahap lanjut. Secara keseluruhan, terapi ini merupakan terapi yang *cost-effective* bila ditinjau dari kualitas hidup pasien.²⁰

Kesimpulan

Penanganan nyeri kanker yang ideal membutuhkan pengenalan dari gejala, klasifikasi termasuk patofisiologi bila memungkinkan; termasuk juga identifikasi dari perlunya konsep paliatif pada pasien untuk menghasilkan pemberian terapi yang sesuai dengan nyeri yang diderita oleh pasien. Penanganan nyeri kanker pada kanker payudara, dan juga pada pasien dengan resiko atau adanya metastasis ke tulang, dengan pemberian bisfosfonat merupakan hal yang efektif. Bisfosfonat akan bereaksi pada area pembentukan dan destruksi tulang, kemudian mencegah dari adanya kerusakan tulang lebih lanjut dan juga dapat mengurangi nyeri. Bisfosfonat dapat menjaga kesehatan tulang pada pasien dengan kanker dan mewakili terapi suplemental pada pasien dengan tahap lanjut.

Daftar Pustaka

1. Bogduk, N., et I. 1994. Classification of Chronic Pain, 2nd Edition. IASP Task Force on Taxonomy, Seattle: IASP Press. pp: 210-212
2. World Health Organization. WHO definition of palliative care. [cited 2020 October 10]. Available from: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2018. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018. Balitbangkes
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2012. Registrasi Kanker Nasional. (diakses dari <https://dharmais.co.id/page/137/Hasil> , tanggal 25 November 2020)
5. <https://canreg.fk.ugm.ac.id/laporan-data/registrasi-kanker-berbasis-rumah-sakit-dr-sardjito-fkkmk-ugm/januari-2020/> (diakses tanggal 25 November 2020)
6. Hanna, M., Zyllicz, Z.B., 2013. *Cancer Pain*. New York: Springer. pp: 1-24
7. Flood, P., Rathmell, J., Shafer S. 2015. *Stoelting's Pharmacology and Physiology in Anesthesia Practice 5th Edition*. Philadelphia: Wolter Kluwers. pp: 204-214
8. Butterworth, J.F., Mackey, D.C., Wasnick, J.D. 2018. *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology 6th Edition*. New York: McGraw-Hill. pp: 1771-1800
9. Glare PA, Semple D, Stabler SM, Saltz LB. 2011. Palliative care in the outpatient oncology setting: evaluation of a practical set of referral criteria. *J Oncol Pract.*;7(6):366-370.
10. Schmidt BL, Hamamoto DT, Simone DA, Wilcox GL. 2010. Mechanism of cancer pain. *Mol Interv.*; 10(3):164-178.
11. Caraceni, A., Skhodra, M. 2019. Cancer Pain Assesment and Classification. *J Cancers*, 11: 510.
12. Kelly CM, Shahrokni A. 2016. Moving beyond Karnofsky and ECOG Performance Status Assessments with New Technologies. *J Oncol. Mar*;2016(3):1-13.
13. Alkabban FM, Ferguson T. Breast Cancer. [Updated 2020 Nov 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>
14. Swierzewski, S.J., 2017. "Anatomy of the breast". In: <http://www.healthcommunities.com/breast-cancer/breastanatomy.shtml> (diakses 12 Desember 2020)
15. Watkins, E.J. 2019. Overview of Breast Cancer. *J American Academy of PAs (JAAPA)*: 13-17.
16. Yazdani, A., Dorri, S., Atashi, A., Shirafkan, H., & Zabolinezhad, H. (2019). Bone Metastasis Prognostic Factors in Breast Cancer. *Breast cancer : basic and clinical research*, 13, 1178223419830978.

17. Vargas-Schaffer G. 2010. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 56(6), 514–e205.
18. Swarm, R.A, et al. 2019. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Adult Cancer Pain, Version 3.2019. *J Natl Compr Canc Netw*; 17(8): 977-1007
19. Leon-Casacola, O.A. 2006. *Cancer Pain: Pharmacological, Interventional and Palliative Care Approaches*. Philadelphia: Elsevier. pp: 337-344
20. Tolia M., et al. 2014. The Key Role of Bisphosphonates in the Supportive Care of Cancer Patients. *Anti Cancer Research* 34: 23-38