



Patient-controlled Analgesia untuk Nyeri Akut pada Sickle Cell Vaso-occlusive Crisis

I Made Prema Putra

Dokter PTT Dinas Kesehatan Kabupaten Belu, Nusa Tenggara Timur, Indonesia

ABSTRAK

Sickle cell disease/SCD masih menjadi masalah kesehatan. Pada pasien *sickle cell disease/SCD*, nyeri akut yang berat merupakan manifestasi klinis *vaso-occlusive crisis* yang paling sering karena bentuk sel darah merah seperti sabit dapat memicu sumbatan/infark jaringan. Penilaian dan penanganan nyeri tersebut harus segera dan tepat. Tidak ada metode penanganan nyeri yang lebih superior dari yang lainnya. Salah satu rekomendasi terapi adalah *patient-controlled analgesia* (PCA) dengan opioid intravena, *on-demand*, intermiten di bawah kontrol pasien.

Kata kunci: Nyeri akut, opioid, *patient-controlled analgesia*, *sickle cell disease*, *vaso-occlusive crisis*

ABSTRACT

Sickle cell disease/SCD still becomes global health problem. Severe acute pain in patient of *SCD* is commonly found clinical manifestation of *vaso-occlusive crisis* caused by sickle-shape of red blood cells, and leads to tissue occlusion and infarct. Assessment and treatment should be immediate. No pain treatments are superior to others. One of recommendation therapy for rapid severe acute pain control caused by *vaso-occlusive crisis*, is *patient-controlled analgesia* (PCA) with intravenous opioid, *on-demand*, or *patient-controlled*. I Made Prema Putra. **Patient-controlled Analgesia for Acute Pain in Sickle Cell Vaso-occlusive Crisis.**

Keywords: Acute pain, opioid, *patient-controlled analgesia*, *sickle cell disease*, *vaso-occlusive crisis*

PENDAHULUAN

Penyakit sel sabit atau sering disebut *sickle cell disease/SCD* saat ini menjadi masalah kesehatan global, diperkirakan setiap tahunnya hampir 300.000 bayi lahir dengan anemia sel sabit, karena hemoglobinopati disebabkan perubahan asam amino ke-6 dari rantai globin β .¹ *SCD* merupakan penyakit hereditas yang mengenai sebagian besar orang *Afro-Caribbean/African*, *Mediterranean*, *Middle Eastern*, dan *Asian*.² Pasien *SCD* mengalami episode nyeri akut akibat *vaso-occlusive crisis* yang disebabkan oleh bentuk sel darah merah yang berubah menyerupai sel sabit; perubahan bentuk tersebut dapat memicu terjadinya sumbatan/infark jaringan² menyebabkan nyeri yang bervariasi; 90% di antaranya nyeri berat/*severe pain*.² Tidak ada metode penanganan nyeri yang lebih superior dari yang lainnya.³ Salah satu rekomendasi terapi untuk kontrol cepat terhadap nyeri akut akibat *vaso-occlusive crisis* adalah *patient-controlled analgesia* (PCA) yang diasumsikan sebagai pemberian opioid intravena/subkutan/lainnya, *on-demand*, intermiten di

bawah kontrol pasien.³

Sickle Cell Disease

Penyakit sel sabit atau *sickle cell disease/SCD* merupakan kelainan darah hemoglobinopati perubahan asam amino ke-6 rantai globin β yang menyebabkan perubahan bentuk sel darah merah menjadi seperti sabit, disebut HbS.^{1,9,11} Penyakit sel sabit dibedakan menjadi penyakit sel sabit heterozigot dan penyakit sel sabit homozigot. Pada penyakit sel sabit heterozigot, hemoglobin pasien tidak hanya HbS, ada bentuk Hb lain, seperti HbC, HbD, HbE, ataupun β -thalasemia. Pada penyakit sel sabit homozigot hanya terdapat satu kelainan hemoglobin, yaitu HbS. Kelainan homozigot lebih parah bila dibandingkan dengan heterozigot. Anemia sel sabit termasuk penyakit sel sabit homozigot.^{1,9}

Perubahan asam amino ke-6 pada rantai globin β dari asam glutamat menjadi valin memberikan perubahan sangat besar terhadap morfologi sel darah merah dan interaksi hemoglobin dalam sel darah merah

tersebut.⁵ Perubahan asam amino tersebut menyebabkan HbS cenderung berikatan dengan HbS lain membentuk rantai spiral ketika mengalami deoksigenasi, sehingga secara keseluruhan bentuk sel darah merah tidak lagi bikonkaf, tapi menyerupai sabit. Seluruh proses tadi dinamakan polimerasi, akan meningkatkan kekentalan/viskositas darah yang kemudian dapat menyebabkan penyumbatan pembuluh darah kecil.^{1,2,5,9,11}

Pada tahap awal penyakit, sel darah merah yang mengalami polimerasi masih dapat kembali ke bentuk semula jika mengalami oksigenasi.^{5,9} Beberapa faktor yang mempengaruhi proses polimerasi, yaitu: oksigen, konsentrasi HbS darah, suhu, hemoglobin lain selain HbS, dan infeksi.^{5,9} Pada pasien yang masih banyak mempunyai sel darah merah reversibel, sel darah tersebut cenderung menempel ke sel endotelium. Hal tersebut berkaitan dengan *vaso-occlusive crisis* pada penderita anemia sel sabit.^{5,9}

Manifestasi klinis anemia sel sabit bersifat akut



dan kronis. Manifestasi klinis akut seperti *vaso-occlusive crisis*, *hand-foot syndrome*, priapismus, krisis aplastik, krisis hemolisis. Sedangkan manifestasi klinis kronis seperti terhambatnya pertumbuhan dan perkembangan, osteonekrosis, retardasi mental, berkurangnya perhatian dan konsentrasi, kardiomegali, *obstructive lung disease*, gangguan fungsi hati, hematuria, gagal ginjal, kebutaan, dan *leg ulcer*.^{2,5}

Vaso-occlusive Crisis

Vaso-occlusive crisis disebabkan oleh iskemi jaringan akibat sumbatan aliran darah oleh sel darah merah berbentuk sabit.^{1,2,4-6,10,11} Patofisiologinya sesuai gambar. Penurunan aliran darah menyebabkan hipoksia dan asidosis. *Vaso-occlusive crisis* juga dapat diperberat kondisi infeksi, demam, asidosis, hipoksia, dehidrasi, *sleep apnea*, paparan ekstrim terhadap panas dan dingin.^{6,11}

Nyeri *vaso-occlusive* merupakan komplikasi penyakit sel sabit yang paling sering.^{1,7,8} Lokasi nyeri paling umum di tulang (ekstremitas, *hand/foot syndrome*, punggung) dan nyeri abdomen. Pneumonia dan *chest crisis* bisa juga terjadi seiring nyeri abdomen. Apabila penyumbatan terjadi di pembuluh darah jantung, pasien juga dapat mengalami *acute chest syndrome* dan penyumbatan pada pembuluh darah otak dapat mengakibatkan gangguan sistem saraf pusat, seperti *stroke*. Nyeri harus ditangani sedini mungkin dan agresif. Rekomendasi terapi untuk kontrol cepat nyeri akut akibat *vaso-occlusive crisis* adalah dengan *patient-controlled analgesia* (PCA).^{2-4,6}

Patient-controlled Analgesia

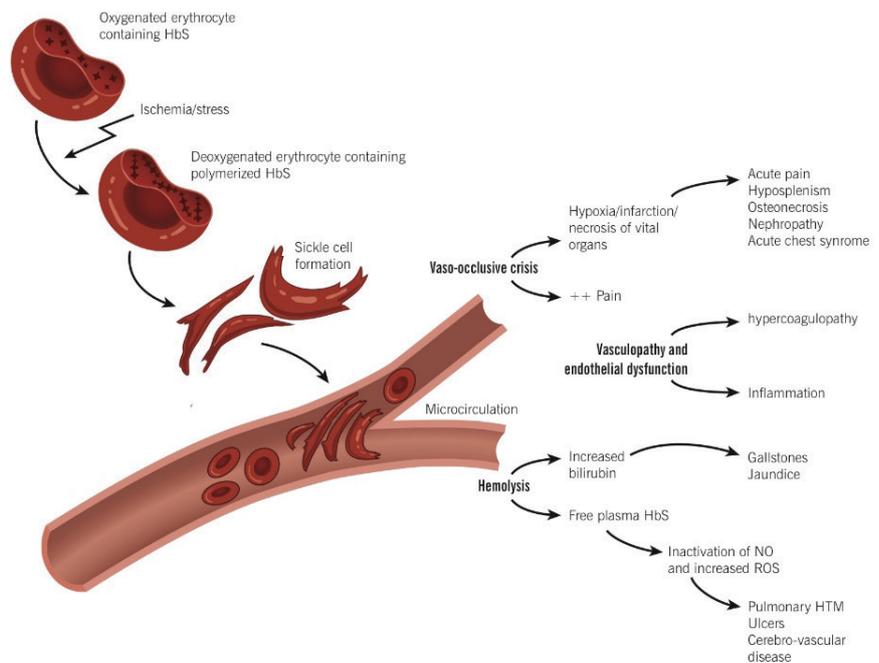
PCA merupakan alat mekanis yang memberikan kebebasan pasien untuk mengatur dosis analgesik berdasarkan penilaian nyerinya sendiri.² Atau dalam kata lain pemberian analgesia *on demand* dan intermiten di bawah kontrol pasien (dengan atau tanpa bantuan infus kontinu).³ Teknik ini didasarkan pada penggunaan pompa infus yang dikendalikan mikroprosesor untuk memberikan opioid dengan dosis terprogram sesuai permintaan. PCA merupakan konsep kerangka kerja pemberian analgesia. Konsep luas PCA tidak terbatas pada satu kelas analgetik saja atau rute tunggal atau satu cara administrasi. Setiap analgetik yang diberikan melalui rute apapun (oral, subkutan, epidural,

kateter saraf perifer, atau transdermal) dapat dianggap sebagai PCA apabila diberikan segera atas permintaan pasien dan cukup secara kuantitas.³

PCA memiliki beberapa metode pemberian/ administrasi. Yang paling umum digunakan adalah *demand dosing* (dosis tetap diberikan sesuai permintaan secara intermiten) dan infus kontinu ditambah *demand dosing* (pasien mendapat analgetik secara infus kontinu ditambah analgetik dengan dosis sesuai permintaan pasien secara intermiten).³ Sebagian besar perangkat PCA modern menawarkan kedua metode ini.²

Untuk semua PCA, ada beberapa variabel dasar: dosis awal (*initial loading dose*), dosis

permintaan (*demand dose*), *lockout interval*, dukungan infus kontinu.² Dosis awal memungkinkan titrasi obat jika diaktivasi oleh *programmer* (bukan pasien) hingga mencapai *minimum effective analgesic concentration* (MEAC). Dosis permintaan atau kadang disebut dosis PCA merupakan jumlah analgetik yang diberikan saat pasien menekan tombol permintaan. *Lockout interval* atau *delay* merupakan rentang waktu mesin tidak akan mengeluarkan obat sesuai dosis permintaan (bahkan jika pasien menekan tombol permintaan) setelah permintaan yang sukses sebelumnya, hal ini untuk mencegah *overdosis* akibat permintaan berkelanjutan. Infus kontinu pendukung merupakan infus dengan kecepatan konstan yang terus diberikan tanpa menghiraukan



Gambar. Patofisiologi *vaso-occlusive* pada SCD.¹¹

Ket.: Ketika mengalami deoksigenasi HbS pada SCD mempunyai kecenderungan berikatan dengan HbS yang lain sehingga membentuk suatu rantai spiral (polimerasi), sehingga sel darah merah menyerupai sel sabit. Proses polimerasi yang akan menyebabkan peningkatan viskositas dan solubilitas darah yang dapat menyebabkan penyumbatan pembuluh darah kecil (*vaso-occlusive crisis*), sehingga bermanifestasi klinis nyeri akut yang hebat dan hipoksia/infark/nekrosis dari organ vital.

Tabel. Regimen opioid parenteral yang paling umum untuk *patient controlled analgesia*.^{2,3}

Opioid	Dosis Permintaan (<i>Demand dose</i>)	<i>Lockout</i> (menit)	Infus Kontinu
Morfin	1 – 2 mg	6 – 10	0 – 2 mg/jam
Hidromorfon	0,2 – 0,4 mg	6 – 10	0 – 0,4 mg/jam
Fentanyl	20 – 50 µg	5 – 10	0 – 60 µg/jam
Sufentanil	4 – 6 µg	5 – 10	0 – 8 µg/jam
<i>Meperidine</i>	10 – 20 mg	6 – 10	0 – 20 mg/jam
Tramadol	10 – 20 mg	6 – 10	0 – 20 mg/jam



penekanan tombol permintaan. Beberapa alat mempunyai *dose limit* - batas maksimum jumlah dosis PCA yang dapat diberikan pada suatu periode tertentu (umumnya 1 jam atau 4 jam).^{2,3,6}

PEMBAHASAN

Nyeri akut dan berat merupakan tanda paling sering SCD dan langsung ditangani di unit gawat darurat. Penanganan optimal nyeri akut sebaiknya dengan dosis opioid intravena dan penilaian ulang skala nyeri lebih sering secara berkala. *American Pain Society Guidelines* merekomendasikan *patient-controlled analgesia* (PCA) untuk nyeri akut *vaso-occlusive crisis* pada pasien SCD.^{4,12}

Penilaian nyeri/*pain assessment* harus dilakukan sebelum tatalaksana. Pada awal, pasien harus sudah dianamnesis tentang keluhannya tersebut seperti; lokasi, *onset*, kronologi, kualitas, kuantitas, faktor yang memperberat/memperingan, keluhan penyerta lain. Kemudian hitung skala/intensitas nyeri berdasarkan *pain assessment tool* misalnya; *visual analog scale* (VAS), *numeric pain rating scale* (NPRS), *faces pain rating scale* (untuk anak), *McGill pain questionnaire* (MPQ), dan lainnya.^{2,3,10}

Penilaian nyeri adalah elemen penting diagnosis dan evaluasi tatalaksana nyeri,^{2,3} harus secara detail didokumentasikan sebelum dan setelah diberi analgesik.² Hanya pasien yang mengetahui sifat nyeri, intensitas, dan lokasinya. Pantau tanda verbal dan non-verbal nyeri selama penilaian. Pasien dianggap yang paling tahu mengenai kondisinya dengan cara mendengarkannya dan berdiskusi mengenai rencana penatalaksanaan.²

PCA bisa digunakan pada pasien-pasien yang memenuhi syarat, yaitu: pasien harus sadar, respons tepat dan dapat mengikuti instruksi, pernapasan >10/menit dan saturasi oksigen dalam udara ruangan >92%, atau saturasi oksigen >95% dengan terapi oksigen. Persetujuan verbal dan mampu mengoperasikan alat PCA secara efektif dan pasien setuju tidak meninggalkan ruang perawatan selama penggunaan PCA.^{2,3,6} Opioid parenteral menggunakan PCA selama nyeri *vaso-occlusive* dikatakan aman pada kehamilan.² Hindari NSAIDs, tramadol, pregabalin, dan gabapentin karena risiko kelainan janin.^{2,12}

Perhatian khusus pada pasien dengan penurunan kesadaran dan tidak dapat mengikuti instruksi atau dalam *high anxiety*.² Opioid parenteral dikontraindikasikan/perhatian khusus pada pasien dengan alergi atau penyakit respirasi, *sleep apnea*, serangan asma akut atau penyakit paru obstruktif kronis berat.^{2,3,6,9} PCA juga tidak dapat diberikan pada pasien yang menolak atau tidak dapat/tidak mengerti menggunakan PCA. Penggunaan opioid juga perlu perhatian khusus pada gangguan ginjal atau hati sedang sampai berat.^{2,3}

Tatalaksana nyeri sesuai *World Health Organization* (WHO) *analgesia step ladder*.³ Jika obat pereda nyeri oral tidak efektif, gunakan pendekatan multimodal obat oral NSAIDs (kecuali kontraindikasi) dengan opioid parenteral yang sesuai. *American Pain Society guidelines* merekomendasikan *patient-controlled analgesia* (PCA) untuk nyeri akut *vaso-occlusive crisis* pasien SCD.⁴ Pilihan parenteral opioid dan dosis bisa dilihat pada tabel.^{2,3}

Morfin tetap merupakan *drug of choice* untuk PCA-IV.³ Penting dicatat bahwa morfin memiliki metabolit aktif, *morphine-6-glucuronide* (M6G), yang juga memberikan efek analgesia, sedasi, dan depresi pernapasan. Morfin terutama tereliminasi oleh glukuronidasi, metabolit aktif ini eliminasinya bergantung pada ekskresi ginjal. Depresi napas yang dalam dan berkepanjangan dengan *onset* lambat telah dilaporkan pada pasien gagal ginjal yang menerima morfin parenteral.^{2,3,6,7}

Hidromorfon adalah alternatif yang baik untuk pasien intoleran morfin atau pasien gagal fungsi ginjal, karena metabolismenya terutama di hati dan diekskresi sebagai metabolit glukuronat tidak aktif.^{2,3,7} Fentanil dianggap 80-100 kali lebih kuat daripada morfin jika diberikan sebagai dosis tunggal.^{3,6} Cocok untuk pasien gagal ginjal karena eliminasinya tidak bergantung pada ekskresi ginjal.³ Meperidin untuk penggunaan rutin PCA-IV tidak dianjurkan karena memiliki metabolit yang bersifat neurotoksik, *normeperidine*.^{3,6} Sebagian besar eliminasinya tergantung ekskresi ginjal.³ Akumulasi *normeperidine* menyebabkan eksitasi sistem saraf pusat, menyebabkan sejumlah reaksi toksik mulai dari cemas dan tremor hingga kejang.^{3,6} Beberapa penulis merekomendasikan 10

mg/kg *meperidine* per hari (dosis relatif kecil) sebagai dosis maksimum yang aman untuk PCA-IV dan tidak digunakan lebih dari 3 hari.^{3,6} Tramadol dan kodein tidak direkomendasikan pada *acute painful crisis*.²

Tidak ada rancangan dosis PCA yang lebih baik dibandingkan dengan yang lain.³ Komponen kunci terapi PCA yang efektif adalah titrasi mencapai analgesia awal. Efek samping PCA sama dengan efek samping opioid melalui berbagai jalur, seperti; gatal, mual, muntah, sedasi, dan depresi napas.⁹ Terapi simptomatis dikatakan cukup membantu.⁹

Penghentian (*wean off*) PCA dapat dilakukan dengan kriteria: skala nyeri pasien nihil atau derajat ringan, pasien masih bisa dengan medikasi oral dan pasien mengurangi jumlah penggunaan PCA bolus atau opioid parenteral pada 24 jam sebelumnya.² Pasien dapat diberi analgetik oral dan PCA dihentikan. Pengurangan dosis bila mungkin dilakukan pada pagi hari dengan penilaian nyeri secara seksama. Setelah keluar dari rumah sakit, pastikan pasien memiliki persediaan analgesik yang cukup dan kontrol rawat jalan rutin.^{2,12}

Pada prinsipnya penatalaksanaan nyeri pada SCD tetap menggunakan multimodal analgesia sesuai WHO *analgesia step ladder*.^{2,3,12} Beberapa hal harus diperhatikan pada pemberian opioid pada nyeri akut *vaso-occlusive crisis* seperti *adverse effect* opioid.² Penilaian dan *monitoring* berkala harus dilakukan saat penggunaan PCA. Efek sedasi pada *overdosis* opioid yang tidak disengaja harus dinilai dengan seksama dan berkala, pada SCD mungkin ada penyebab lain, seperti *stroke* akibat penyumbatan pembuluh darah otak.² Konstipasi akibat pemberian opioid juga harus diperhatikan pada SCD.² Pemberian laksatif secara reguler direkomendasikan mencegah mencegah saat buang air besar agar tidak terjadi komplikasi akibat lepasnya plak darah ke pembuluh darah kecil terutama pembuluh darah jantung.^{2,7} Pendekatan terapi multimodal diharapkan dapat mengoptimalkan efek analgesik dan mengurangi kebutuhan opioid, sehingga mengurangi efek samping dan depresi napas.

SIMPULAN

Vaso-occlusive crisis adalah tanda yang paling sering ditemukan pada pasien *sickle cell disease*/SCD, manifestasi klinisnya berupa



nyeri berat yang harus mendapatkan penanganan segera dan tepat. Tidak ada satupun metode penanganan nyeri lebih superior dibandingkan dengan yang

lainnya. Rekomendasi tatalaksana nyeri akut pada SCD tetap mengacu pada terapi multimodal; penggunaan opioid PCA sangat direkomendasikan pada nyeri hebat dengan

tetap memperhatikan kondisi pasien, efek samping, dan penilaian nyeri secara berkala dan berkesinambungan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Frederic BP, Martin HS, David CR. Sickle cell disease. *The New England Journal of Medicine* 2017;376(16):1561-73
2. North West London Haemoglobinopathy Managed Clinical Network. Guidelines for the management of acute pain in adult patients with sickle cell disease. NHS. 2017;1-19
3. Siska PS, Mahaalit IGN. Penatalaksanaan nyeri akut pada pasien dengan patient controlled analgesia. Bali: Universitas Udayana; 2012 .p. 1-18
4. Santos J, Jones S, Wakefield D, Grady J, Andemariam B. Patient controlled analgesia for adults with sickle cell disease awaiting admission from the emergency department. *Pain Research and Management*. 2016;ID3218186:1-5
5. Suwiryawan GA, Sutirta IWP, Rasmika DAP. Anemia sel sabit. Bali: Universitas Udayana; 2013 .p. 1-11
6. Bridget H. Wilson PhD, Jessica Nelson DNP. Sickle cell disease pain management in adolescents: A literature review. *PMN*. 2015;16(2):146-51
7. Paul T, Nawal B, Alice L, Joanne C. Management of the acute painful crisis in sickle cell disease- a re-evaluation of the use of opioids in adult patients. *British Journal of Haematology* 2014;166(2):157-64
8. Jeffrey AG, Paula T, Annie C, Katrina H, Carlton H, Michael R. Emergency provider analgesic practices and attitudes toward patients with sickle cell disease. *Annals of Emergency Medicine* 2013;64(4):293-302
9. Michael W, Elliott V. Sickle cell disease: Management of complications. *Nonmalignant Hematology*. Springer Nature; 2016 .p. 75-87
10. Samir KB, Kalpna G, Patricia AG. Sickle cell pain: A critical reappraisal. *Blood*. 2012;120:3647-56
11. David CR, Thomas NW, Mark TG. Sickle cell disease. *The Lancet*. 2010;376:2018-31
12. Samir KB. Update on pain management in sickle cell disease. *International Journal for Hemoglobin Research* 2011;35:520-9