

## Manajemen Nyeri pada Karsinoma Hepatoseluler Stadium Lanjut: Sebuah Studi Kasus

### *Pain Management in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Case Study*

Fita Fitrianti<sup>1</sup>, Hamzah Shatri<sup>2</sup>, Edward Faisal<sup>2</sup>, Rudi Putranto<sup>2</sup>, Ratih Arianita Agung<sup>1</sup>, Leonard Nainggolan<sup>3</sup>, Kemal Fariz Kalista<sup>4</sup>, Cophiadi Irawan<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>2</sup>Divisi Psikosomatik dan Paliatif, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>3</sup>Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>4</sup>Divisi Hepatobilier, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>5</sup>Divisi Hematologi-Onkologi Medik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

#### Korespondensi:

Hamzah Shatri, Divisi Psikosomatik dan Paliatif, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jln. Diponegoro no. 71, Jakarta 10430, Indonesia. Email: hshatri@yahoo.com/psikosomatik@yahoo.com

#### ABSTRAK

Karsinoma hepatoseluler (KHS) merupakan tumor primer hepar yang paling sering terjadi dari seluruh tipe kanker hati, serta menduduki peringkat ke-5 kanker tersering di dunia dan ke-3 kanker penyebab kematian terbanyak di dunia. Nyeri merupakan masalah yang seringkali dialami pasien dengan KHS yang mana dapat memberikan pengaruh terhadap penurunan kualitas hidup pasien. Selanjutnya, pasien dengan KHS sering muncul dengan keadaan sirosis, sehingga penatalaksanaan terkait nyeri menjadi suatu tantangan klinis bagi klinisi. Artikel ini membahas mengenai kasus seorang laki-laki berusia 26 tahun dengan keluhan nyeri perut bagian kanan atas sejak empat bulan lalu disertai dengan penurunan berat badan. Hasil pemeriksaan menunjukkan serologis hepatitis B positif dengan peningkatan *alfa fetoprotein* (AFP). *Computed tomography* (CT) scan abdomen dan biopsi hati menyokong karsinoma hepatoseluler, disertai penyebaran ke paru. Pasien kemudian didiagnosis dengan karsinoma hepatoseluler stadium lanjut. Pasien masuk rumah sakit dengan penurunan kesadaran akibat hipoglikemia. Namun, dikarenakan keluhan nyeri perutnya, pasien kemudian mendapatkan terapi analgesik opioid berupa *morphine intermediate release* (MIR). Dengan pemberian opioid yang hati-hati serta terukur dan terkendali baik, keluhan pasien akibat nyeri keganasan dapat dikontrol dengan memadai, sehingga mampu meningkatkan kualitas hidup pasien.

**Kata Kunci:** Analgesik, karsinoma hepatoseluler, nyeri, opioid

#### ABSTRACT

*Hepatocellular carcinoma (HCC), the most common primary liver malignancy is the fifth most common cancer and the third most frequent cause of cancer related death globally. Pain comprises one of the most common symptoms of HCC and may have severely negative effects on patient's quality of life. Furthermore, patients with HCC often presented with a cirrhosis, so to control pain in this patient poses a clinical challenge. This case report discusses about a young 26-years-old male patient who presented with a four-month history of right upper quadrant abdominal pain and weight loss. HbsAg positive and serum alpha-fetoprotein level was high. Computed tomography (CT) and liver biopsy confirmed the presence of primary hepatocellular carcinoma, with lung metastatic from the radiologic x-ray. Patient came with a loss of consciousness due to hypoglycemia. During hospitalization, patient complaint of abdominal pain and was given morphine intermediate release (MIR) to control the pain. By administering measurable and well-controlled opioids, the patient's suffering can be reduced, thus improving the patient's quality of life.*

**Keywords:** Analgetics, hepatocellular carcinoma, opioid, pain

## PENDAHULUAN

Karsinoma hepatoseluler (KSH) merupakan tumor primer hati yang paling sering ditemui. Sebanyak 80% kanker hati disebabkan oleh KHS. KHS termasuk lima besar kanker tersering dan tiga besar kanker dengan tingkat kematian tertinggi.<sup>1</sup> Di Indonesia, karsinoma hepatoseluler termasuk dalam 10 besar penyakit kanker terbanyak dengan prevalensi lebih sering terjadi pada laki-laki dibanding perempuan.

Pasien yang didiagnosis dengan KHS stadium lanjut, memiliki penyakit hati komorbid, atau menerima terapi *loco-regional* tertentu mungkin mengalami penurunan dalam kualitas hidup terkait kesehatan.<sup>2</sup> Berdasarkan beberapa studi, pasien dengan KHS mengungkapkan keluhan berupa rasa lelah, nyeri, diare, kelainan kulit, dan berkurangnya nafsu makan menjadi faktor kunci yang dapat memengaruhi kualitas hidup. Nyeri merupakan keluhan tersering yang dialami oleh pasien KHS yang telah lama menjadi perhatian yang signifikan bagi pasien dan juga klinisi. Nyeri dapat bermanifestasi sebagai nyeri perut, nyeri tulang akibat metastasis, atau dalam beberapa kasus nyeri terkait dengan LRT.<sup>3,4</sup> Lebih dari 80% pasien yang mengalami KHS memiliki penyakit hati atau sirosis yang mendasarinya sehingga hal ini menjadi tantangan khusus dalam manajemen nyeri.

Gangguan fungsi hati harus diperhitungkan dalam pemberian obat nyeri karena sebagian besar analgesik tradisional dimetabolisme di hati. Oleh karena itu, pemberian analgesik baik dalam dosis normal dan/atau frekuensi normal dapat mencetuskan efek samping negatif seperti ensefalopati hati.<sup>6</sup> Kontrol nyeri berbasis prosedur, terutama untuk pasien yang bermetastasis di luar hati juga telah dieksplorasi.<sup>7-9,11,13-14</sup>

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa pasien KHS dengan rasa sakit memiliki keluaran yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien yang tidak mengeluhkan nyeri.<sup>10</sup> Pemahaman yang lebih menyeluruh tentang rasa sakit yang disebabkan oleh KHS dan metode yang tepat untuk mengobatinya tidak hanya akan meningkatkan kualitas hidup namun juga prognosis pasien.

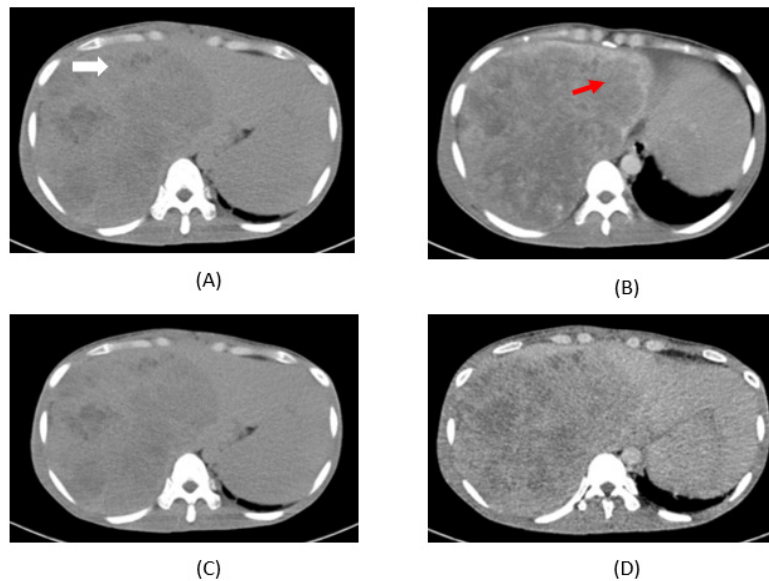
## ILUSTRASI KASUS

Pasien laki-laki usia 26 tahun, masuk dengan keluhan penurunan kesadaran yang memberat sejak satu hari sebelum masuk rumah sakit. Pasien awalnya mengeluhkan nyeri perut kanan atas disertai penurunan berat badan sebanyak 10 kg sejak empat bulan sebelum masuk rumah sakit. Terdapat nyeri perut kanan atas seperti ditusuk-tusuk, tidak ada penjaralan nyeri. Pada penilaian

menggunakan *visual analog scale* (VAS) didapatkan nilai 8. Pasien kemudian berobat ke puskesmas dan dari hasil ultrasonografi (USG) abdomen menunjukkan adanya benjolan di hati. Pasien selanjutnya meneruskan pengobatan di poliklinik hepatologi dan berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan peningkatan alfa-fetoprotein (AFP) 243 ng/ml dan hepatitis B positif. Dari hasil *computed tomography* (CT) scan abdomen 3 fase memperlihatkan gambaran massa padat segmen V, VI, VII dan VIII hepar dengan ukuran terbesar 26,1 cm dengan asites dan thrombus di vena porta komunis dan vena porta intrahepatik kanan disertai limfadenopati paraorta dan splenomegali (**Gambar 1**). Pasien kemudian menjalani biopsi hati dan hasil menunjukkan histologik sesuai dengan gambaran karsinoma sel hati fibrolamellar.

Pasien didiagnosis dengan karsinoma hepatoseluler *Barcelona clinic liver cancer* stadium D (BCLC-D) dan mendapatkan terapi rutin berupa tablet Morfin Sulfat yaitu 2 x 15 mg per oral, sirup laktulosa 3 x 15 ml per oral, furosemide 1 x 40 mg per oral, dan spironolactone 1 x 100 mg per oral. Sejak seminggu sebelum masuk rumah sakit pasien mengalami penurunan nafsu makan, yaitu asupan makan hanya 2-3 sendok makan. Mata dan kulit tampak makin kuning. Buang air besar berwarna kecoklatan disertai buang air kecil seperti teh. Satu hari sebelum masuk rumah sakit terdapat nyeri perut kanan hilang timbul disertai lemas memberat, gangguan tidur, linglung, dan sulit diajak berkomunikasi. Karena kesadaran yang makin menurun dan pasien sulit dibangunkan, maka pasien dibawa ke instalasi gawat darurat rumah sakit.

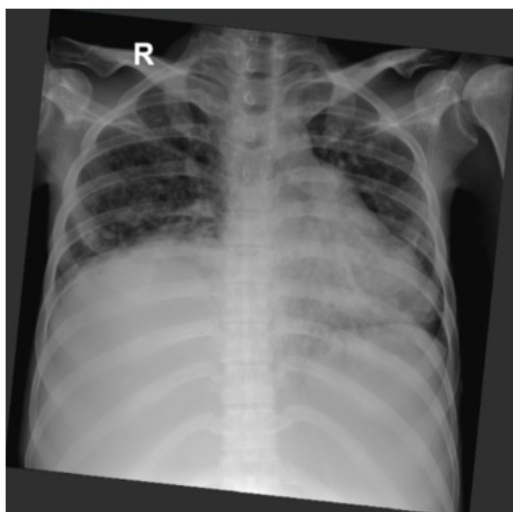
Pada pemeriksaan fisik awal didapatkan kesadaran somnolen dan hemodinamik stabil. Konjungtiva pucat disertai sklera ikterik, abdomen tampak buncit disertai venektasi, caput medusae, asites, hepatosplenomegali dengan massa berbenjol pada area abdomen kanan atas (area hepar), serta edema pitting pretibial. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan hipoglikemi glukosa darah sewaktu 53 mg/dL, anemia, peningkatan enzim transaminase, yaitu *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGOT) 234  $\mu$ /L, *serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGPT) 67  $\mu$ /L, dan hiperbilirubinemia dengan bilirubin total 10,14  $\mu$ mol/L, bilirubin direk 7,25  $\mu$ mol/L, bilirubin indirek 2,89  $\mu$ mol/L. Didapatkan gangguan koagulopati pemanjangan PT (*partial thromboplastin time*) dan aPTT (*activated partial thromboplastin time*). Selain itu, didapatkan pula penurunan fungsi ginjal, yaitu *estimated glomerular filtration rate* (eGFR) 50,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, serta hipoalbuminemia (albumin 2,87 g/dL) dan hiponatremia dilusional (Na: 128 mEq/L). Pada pemeriksaan radiologis, didapatkan hasil foto toraks menggambarkan nodul



Gambar 1. CT scan abdomen 3 fase pasien. Massa batas tegas tepi lobulated (panah putih) pada CT scan sebelum kontras (A), yang tampak hipervaskularisasi dan penyangatan pada fase arteri (panah merah) (B), dengan penurunan densitas pada fase vena (C) dan semakin menurun pada fase *delay* (D), mengesankan *rapid wash in* dan *wash out*.

metastasis di kedua paru (**Gambar 2**).

Pasien kemudian diberikan injeksi dekstrose 40% 50 ml, dilanjutkan protokol pengobatan hipoglikemia sampai glukosa darah membaik seiring perbaikan kesadaran pasien. Dilakukan pemasangan selang makan/*nasogastric tube* (NGT) dan terapi analgesik dihentikan sementara dikarenakan adanya penurunan kesadaran pada pasien. Satu hari setelah masuk rumah sakit, pasien mengalami perbaikan kesadaran dan kembali mengeluhkan nyeri pada perut bagian kanan atas, VAS 4. Nyeri dirasakan hilang timbul, dan bila mengalami renjatan nyeri mencapai VAS 7. Pasien dapat diajak berkomunikasi dengan lancar,



Gambar 2. Foto toraks pasien menunjukkan multipel opasitas nodular di kedua lapangan paru

namun masih mengeluhkan lemas. Buang air kecil masih berwarna seperti teh, namun produksi urin baik yaitu sebanyak 1.200-1.500 ml/24 jam tanpa disertai nyeri saat buang air kecil. Buang air besar berwarna kuning, tidak hitam, dan tidak berdarah. Pasien selanjutnya didiagnosis dengan nyeri kanker pada karsinoma hepatoseluler BCLC-D, sirosis hepatis *Child Pugh-C* (CP-C) dengan asites, hiperbilirubinemia, peningkatan enzim transaminase, gangguan koagulopati, dan riwayat penurunan kesadaran dikarenakan hipoglikemia dengan diferensial diagnosis ensefalopati hepatikum. *Acute kidney injury* dicurigai karena pre-renal dengan diferensial diagnosis sindrom hepato-renal.

Pasien selanjutnya mendapatkan terapi nutrisi parenteral 500 ml/24jam IV, diit cair melalui kanul nasogastrik 6 x 200 ml, antibiotik 1 x 1 g IV, laktulosa 3 x 15 ml po, *morphine immediate release* (MIR) 2 x 5 mg po dan omeprazol 1 x 20 mg po. Selama 24 jam setelah pemberian terapi analgesik, pasien tidak mengalami *breakthrough pain* dan nyeri pada perut kanan atas membaik dengan VAS 1-2.

## DISKUSI

Nyeri perut bagian kanan atas merupakan keluhan yang sering dikeluhkan pada pasien dengan karsinoma hepatoseluler. Nyeri dapat diakibatkan oleh karena peradangan pada batas viseral, yang menyebabkan nyeri nosiseptif. Pada kasus lain, nyeri dapat disebabkan oleh karena metastasis dari kanker. Inflamasi perifer dan nyeri

akut berulang berkontribusi terhadap hipersensitivitas viseral.<sup>1-5</sup>

Meskipun jarang, sebanyak 3-20% pasien dengan KHS mengalami nyeri yang diakibatkan oleh metastasis pada tulang.<sup>6</sup> Nyeri yang sering dialami bersifat nosiseptif. Sedangkan, *cancer induced bone pain* (CIBP) memperlihatkan nyeri dengan karakteristik nosiseptif, inflamatorik, dan neuropatik.<sup>7</sup> Meskipun jarang terjadi, penyebaran ekstrahepatik dari KHS terhadap organ lain seperti paru, kelenjar getah bening (KGB), sistem skeletal, dan saluran pencernaan dapat menimbulkan nyeri. Nyeri yang tidak teratasi dapat menyebabkan keterbatasan fisik dan aktivitas sehari-hari, ansietas, depresi, serta menurunkan kualitas hidup pasien. Pada pasien dengan gangguan hati, seperti sirosis hati maupun KHS, nyeri yang tidak teratasi dapat mencetuskan timbulnya ensefalopati hepatikum, sehingga tata laksana adekuat untuk mengontrol nyeri sangat dibutuhkan.<sup>8</sup>

Sebanyak 70-90% pasien dengan KHS mengalami sirosis hati, sehingga manajemen nyeri dengan penggunaan analgesik konvensional menjadi suatu tantangan tersendiri. Sirosis hati dapat menyebabkan perubahan farmakodinamik, di antaranya adalah perubahan absorpsi obat, distribusi, bioavailabilitas, metabolisme sitokrom 450 (CYP450), dan mekanisme eliminasi obat di hati dan ginjal. Peresepan yang tidak tepat dan monitoring penggunaan obat yang kurang dapat menimbulkan atau memperburuk perdarahan varises, asites, fungsi ginjal, ensefalopati hepatikum, dan/atau kegagalan hati.<sup>4,5</sup>

Berdasarkan beberapa studi dan panduan pengobatan yang ada, manajemen nyeri dapat disesuaikan dengan pedoman *analgesic step ladder World Health Organization* (WHO). Pada nyeri ringan, asetaminofen merupakan obat yang efektif dan aman dalam mengatasi hal tersebut, dengan maksimum dosis harian yang dapat diberikan dalam sehari adalah 4 gram. Namun menurut *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), pada pasien dengan sirosis hati maupun gangguan hati berat anjuran dosis asetaminofen maksimal adalah 2 gram/hari. Sementara itu, pemberian OAINS (Obat Anti Inflamasi Non-Steroid) merupakan kontraindikasi pada pasien dengan sirosis hati dikarenakan peningkatan risiko gagal ginjal dan perdarahan saluran cerna, termasuk pada pasien dengan gangguan hati terkompensasi. Penggunaan OAINS sendiri juga dapat mencetuskan terjadinya asites dan gangguan ginjal, terutama pada pasien dengan hipertensi porta.<sup>5,10</sup>

Pemberian opioid dinilai efektif dalam menangani nyeri sedang-berat, namun pada pasien dengan gangguan fungsi hati maka pemberian harus dilakukan secara hati-hati dan diawasi dengan ketat. Beberapa opioid harus

mengalami biotransformasi di hati untuk menjadi bentuk metabolit aktif, yang mana menyebabkan variabilitas efikasi klinis terhadap pasien dengan karsinoma hepatoseluler. Bioavailabilitas *meperidine* dapat meningkat hingga 80% pada pasien dengan sirosis hati dikarenakan efek jalur awal di hati yang dilewatkan, dan dapat menyebabkan penekanan sistem saraf pusat serta ensefalopati hepatikum.<sup>9-11</sup>

Pemilihan opioid yang dimetabolisme melalui glukuronidasi, seperti morfin dan *buprenorphine* dipilih menjadi pilihan utama dibandingkan dengan opioid yang dimetabolisme melalui jalur sitokrom P450 (CYP450).<sup>5</sup> Gagal hati menyebabkan penurunan klirens opioid yang dimetabolisme melalui sistem CYP450, sehingga menyebabkan bioavailabilitas meningkat. Hal inilah yang mengharuskan jika dilakukan pemilihan opioid yang dimetabolisme melalui sitokrom P450, maka dosis obat harus dimodifikasi.

*Fentanyl, methadone, dan hydromorphone* adalah golongan opioid yang dimetabolisme melalui jalur CYP450. Namun, obat-obatan ini dapat menjadi pilihan pada pasien sirosis dikarenakan tidak memproduksi metabolit toksik. Kodein juga dimetabolisme melalui jalur CYP450, namun efek analgesik sulit tercapai dan akumulasi dari metabolit dapat menyebabkan depresi pernapasan.

Semua golongan opioid harus diberikan secara hati-hati dan dengan pengawasan ketat dikarenakan dapat menimbulkan ataupun memperburuk ensefalopati hepatikum. *The European Association for the Study of the Liver* (EASL) menyarankan pemberian *naltrexone* atau laktulosa bersamaan dengan pemberian opioid untuk mengatasi risiko terjadinya konstipasi dan ensefalopati hepatikum pada pasien dengan karsinoma hepatoseluler. Selain itu, efek samping pemberian morfin yang umum terjadi lainnya adalah berupa mual dan efek sedasi. Pada sedasi yang berlebihan dapat diberikan *dextroamphetamine* atau *methylphenidate* 5 mg setiap pagi, sedangkan untuk mengatasi mual dapat diberikan *metoclopramide*.

Manajemen nyeri pada pasien naif opioid, berdasarkan NCCN dan WHO merekomendasikan cara (rute) pemberian obat dilakukan berdasarkan intensitas nyeri. Pasien dengan nyeri intensitas berat (VAS 7-10) sebaiknya diberikan titrasi cepat opioid kuat, seperti morfin. Nyeri akut berat untuk penatalaksanaan awal dapat diberikan dengan pemberian injeksi morfin dilanjutkan dengan drip serta tambahan obat untuk mengatasi *breakthrough pain*. Morfin dimetabolisme melalui reaksi glukuronidasi oleh *isoenzim uridine difosfat-glucuronyltransferase*, hasil metabolitnya ialah *morfin-3-*

*glukoronida* (M3G) dan *morfin-6-glukoronida* (M6G). Efek utama morfin ialah berikatan dan mengaktivasi reseptor  $\mu$ -opioid pada sistem saraf pusat. Aktivasi dari reseptor ini akan menghasilkan efek analgesia, sedasi, ketergantungan fisik, euforia, dan depresi pernapasan.

Pasien dengan nyeri sedang (VAS 4-6) dapat diberikan pemberian oral dari opioid lemah seperti tramadol maupun kodein. Dosisnya adalah 50-100 mg setiap 8-12 jam untuk tramadol dengan dosis maksimal 400 mg/hari. Kodein dapat diberikan 120-360 mg setiap 3-4 jam. Pada nyeri kanker ringan sebaiknya dimulai dengan pemberian asetaminofen dan ajuvan seperti antikonvulsan dan antidepresan.

Antikonvulsan seperti gabapentin dan pregabalin umumnya dapat digunakan untuk mengatasi nyeri neuropatik akibat kanker, terutama pasien dengan sirosis yang umumnya nyeri neuropatik disebabkan oleh beberapa faktor, seperti alkoholisme, diabetes dan defisiensi nutrisi. Baik gabapentin maupun pregabalin tidak dimetabolisme di hati, sehingga dapat dipilih untuk mengatasi nyeri pada pasien dengan sirosis hati. Antidepresan juga umumnya diberikan untuk mengatasi nyeri neuropatik. Pemilihan antidepresan golongan trisiklik sebaiknya dimulai dengan dosis rendah dikarenakan efek sedasi dan pengaruhnya terhadap sistem kolinergik yang meningkat akibat perubahan metabolisme pada hati.<sup>1,9-11</sup>

Pada pasien toleran opioid dengan *breakthrough pain*  $\geq 4$ , NCCN merekomendasikan pemberian *rescue dose* tambahan yang sebanding dengan 10-20% total dosis sebelumnya yang dikonsumsi selama 24 jam. Jika nyeri masih persisten, maka penambahan dosis opioid sebesar 50-100% dari dosis tambahan sebelumnya harus diberikan. Evaluasi nyeri pada manajemen nyeri akut dilakukan tiap 1 jam, apabila kondisi pasien stabil maka penilaian dapat dilakukan tiap 6 jam.

Seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya, opioid kuat yang umumnya digunakan adalah morfin. Pada nyeri berat akut ditanggulangi dengan pemberian morfin lepas cepat (*immediate release morphine*). Preparat ini mempunyai waktu paruh 2-4 jam. Dosis obat adalah 10-20 mg setiap 3-4 jam, dengan dosis maksimal 400 mg/hari. Setelah kebutuhan harian dapat ditentukan, preparat dapat diubah menjadi morfin lepas lambat (*sustained release morphine*) yang dapat diberikan setiap 8-12 jam.

Terapi ajuvan juga dapat diberikan, terutama pada pasien toleran opioid yang hanya mengalami respons parsial.<sup>1</sup> Hal yang perlu diperhatikan juga pada pasien kanker dengan nyeri yaitu apabila pemberian analgesik dirasakan telah adekuat namun masih dirasakan adanya nyeri, maka perlu dipertimbangkan kemungkinan nyeri

yang diakibatkan oleh nyeri psikogenik. Hal ini mengingat depresi maupun ansietas dapat memicu respons neurotransmitter pada otak yang nantinya menimbulkan persepsi nyeri. Kontrol nyeri dilakukan dengan menangani masalah psikis yang dialami oleh pasien, yang mana pemberian antidepresan golongan trisiklik merupakan pilihan utama yang dapat diberikan pada pasien dengan gangguan hati.<sup>5,8,11</sup>

Pemberian opioid, terutama pada pasien dengan karsinoma hepatoseluler haruslah dilakukan dengan hati-hati. Pemberian opioid perlu dihentikan apabila terdapat efek samping yang cukup serius dan mengancam nyawa. Pemberian morfin harus segera dihentikan apabila pasien mengalami penurunan kesadaran yang semakin memburat atau depresi pernapasan. Untuk manajemen nyeri kronis pada pasien karsinoma hepatoseluler, apabila toleransi nyeri sudah tercapai, maka pertimbangan untuk melakukan penurunan dosis hingga penghentian opioid dapat dipertimbangkan. Apabila pemakaian opioid sudah lebih dari satu bulan, maka perlu dilakukan tapering dosis secara bertahap sebanyak 10% setiap minggu. Jika terjadi gejala dan tanda dari penghentian opioid, misalnya kebutuhan berlebih akan obat, gelisah, insomnia, nyeri perut, mual, diare, diaforesis, midriasis, tremor, dan takikardia, maka dosis dinaikkan kembali ke dosis tertinggi yang pernah diberikan sebelumnya, kemudian diturunkan sebanyak 10% setiap 2 minggu. Apabila dosis terkecil sudah tercapai dan nyeri terkontrol, maka interval pemberian dosis berikutnya perlu diperpanjang. Opioid dapat dihentikan setelah dosis interval mencapai 24 jam tanpa disertai tanda dan gejala *withdrawal*.<sup>9-11</sup>

Nyeri juga dapat diatasi dengan terapi berbasis prosedur, terutama dalam penanganan KHS stadium lanjut. Radioterapi telah secara luas menunjukkan bermanfaat dalam mengurangi rasa nyeri akibat metastasis pada tulang dan kelenjar getah bening. Terapi ini juga dianggap aman serta merupakan penanganan paliatif yang efektif untuk pasien KHS stadium lanjut.<sup>6,11,13</sup>

Modalitas terapi elektro-akupunktur juga telah menunjukkan bukti dapat mengurangi rasa nyeri pada pasien KHS stadium lanjut, namun onset perbaikan nyeri yang signifikan cenderung lambat. Sehingga, tetap diperlukan suplementasi dengan pemberian analgesik tradisional agar lebih efektif.<sup>13</sup> Selain itu, *transcranial direct current stimulation* (tDCS) saat ini dikatakan dapat dipakai sebagai terapi yang efektif untuk meringankan nyeri viseral pada KHS stadium lanjut.<sup>14</sup>

Pada kasus pasien dengan KHS BCLC-D (stadium lanjut) ini, yang mana sudah terjadi metastasis ke paru, pasien sempat mengalami penurunan kesadaran yang



dicurigai akibat hipoglikemia. Fungsi ginjal pada pasien juga mengalami penurunan yang diduga diakibatkan oleh asupan yang kurang, namun kecurigaan ke arah sindrom hepato-renal belum dapat disingkirkan. Saat pasien mengalami penurunan kesadaran, pemberian analgesik opioid dihentikan sementara untuk menghindari kerancuan serta memperburuk kondisi penurunan kesadaran. Pasca 24 jam observasi dan gula darah pasien terjaga dengan baik, kesadaran pasien mengalami perbaikan, pasien kompos mentis dan kembali mengeluhkan nyeri pada perut bagian kanan atas, VAS 4. Pasien mengatakan sempat mengalami renjatan 1 kali dengan VAS mencapai 7. Pasien kemudian diputuskan mendapatkan pemberian analgesik opioid kembali sesuai dengan pedoman EASL dan NCCN, namun pemberian dosis diberikan dengan memperpanjang interval dan reduksi dosis. Hal tersebut disesuaikan dengan kondisi pasien yang sempat mengalami penurunan kesadaran dan penurunan fungsi ginjal, yaitu MIR 2 x 5 mg po bersamaan dengan *lactulax* 3 x 15 ml po. Hal ini dilakukan untuk mengurangi risiko efek samping yang dapat terjadi yaitu konstipasi, ensefalopati hepatikum, dan penurunan fungsi ginjal yang lebih berat.

Akhirnya, perlu ditekankan bahwa semua obat opioid dapat memicu atau memperburuk ensefalopati hepatic pada pasien dengan penyakit hati berat. Untuk itu, diperlukan kehati-hatian dan pemantauan yang cermat dalam penggunaannya. Dosis yang lebih rendah dan/atau interval pemberian yang lebih lama harus digunakan ketika opioid diberikan kepada pasien nyeri dengan penyakit hati. Hal ini dilakukan untuk menghindari risiko akumulasi dan potensi peningkatan efek samping farmakokinetik opioid.<sup>15</sup>

## SIMPULAN

Pemilihan analgesik pada pasien KHS disesuaikan dengan intensitas dan tipe nyeri yang dialami. Opioid berupa morfin menjadi pilihan utama dalam menangani nyeri intensitas sedang-berat. Dengan pemberian opioid yang terukur dan terkendali baik, maka keluhan pasien akibat nyeri dapat dikurangi hingga dihilangkan, sehingga mampu meningkatkan kualitas hidup pasien.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Christian-Miller N, Frenette C. Hepatocellular cancer pain: impact and management challenges. *J Hepatocell Carcinoma*. 2018;5:75-80.
2. Kaiser K, Mallick R, Butt Z, Mulcahy MF, Benson AB, Cella D. Important and relevant symptoms including pain concerns in hepatocellular carcinoma (HCC): a patient interview study. *Support Care Cancer*. 2014;22(4):919-26.
3. Waller LP, Deshpande V, Prysopoulos N. Hepatocellular carcinoma:

- a comprehensive review. *World J Hepatol*. 2015;7(26):2648-63.
4. Deutsch M, Vasilou K, Papatheodoridis GV. Hepatocellular carcinoma presenting with pleuritic pain. *Eur J Intern Med*. 2006;17(3):222.
5. Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - A practical guide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(12):1132-56.
6. Seong J, Koom WS, Park HC. Radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2005;25(2):261-5.
7. Chwistek M. Recent advances in understanding and managing cancer pain. *F1000Res*. 2017;6:75-80.
8. Carr BI, Pujol L. Pain at presentation and survival in hepatocellular carcinoma. *J Pain*. 2010;11(10):988-93.
9. Soleimanpour H, Safari S, Shahsavari Nia K, Sanaie S, Alavian SM. Opioid drugs in patients with liver disease: a systematic review. *Hepat Mon*. 2016;16(4):e32636.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
11. National Comprehensive Cancer Network. Adult cancer pain [Internet]. NCCN: Pennsylvania; 2018 [cited 2020 Oct 10]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pain.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf).
12. Kalogridi MA, Zygianni A, Kyrgias G, Kouvaris J, Chatziioannou S, Kelekis N, et al. Role of radiotherapy in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *World J Hepatol*. 2015;7(1):101-2.
13. Xu L, Wan Y, Huang J, Xu F. Clinical analysis of electroacupuncture and multiple acupoint stimulation in relieving cancer pain in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Ther*. 2018;14(1):99-102.
14. Ibrahim NM, Abdelhameed KM, Kamal SMM, Khedr EMH, Kotb HIM. Effect of transcranial direct current stimulation of the motor cortex on visceral pain in patients with hepatocellular carcinoma. *Pain Med*. 2018;19(3):550-60.
15. Bosilkovska M, Walder B, Besson M, Daali Y, Desmeules J. Analgesics in patients with hepatic impairment: Pharmacology and clinical implications. *Drugs*. 2012;72(12):1645-69.