

TINJAUAN PUSTAKA

Pemberian Opioid Sebagai Manajemen Nyeri pada Pasien Pediatrik

Djayanti Sari, Sudadi, Irham Hanafi

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

ABSTRAK

Nyeri adalah fenomena kompleks yang terjadi karena transmisi stimulus nosiseptif dari sistem saraf perifer melalui medulla spinalis ke korteks serebral. Oleh karena kompleksitas mekanisme nyeri, terapi efektif nyeri membutuhkan penggunaan terapi multimodal yang menargetkan beberapa tempat sepanjang jaras nyeri. Reseptor opioid menurunkan pengeluaran neurotransmitter eksitatorik dari terminal yang membawa stimulus nosiseptif. Penggunaan opioid pada manajemen nyeri akut pada anak harus dipertimbangan ketika intensitas dan durasi nyeri tidak berespon terhadap obat analgesik kelas lain. Peningkatan pengetahuan fisiologis anak dan farmakologi opioid menurunkan kekhawatiran penggunaan opioid pada pediatrik dan membantu mengenali dan memajemen efek samping, dimana sedasi ekseisif dan depresi pernafasan berat adalah efek samping paling berat dari opioid.

Kata kunci: analgesik; manajemen nyeri; opioid; pediatric; perioperatif pediatrik

ABSTRACT

Pain is a complex phenomenon that occurs due to the transmission of nociceptive stimuli from the peripheral nervous system through the spinal cord to the cerebral cortex. Given the complexity of the pain mechanism, effective treatment of pain requires the use of multimodal therapies that target multiple sites along the pain pathways. Opioid receptors decrease the release of excitatory neurotransmitters from terminals carrying nociceptive stimuli.

The use of opioids in the management of acute pain in children must be considered when the intensity and the duration of the pain does not respond to the other classes of analgesic drugs. The increase in the knowledge of physiologic and pharmacologic of these medications has reduced the fear of their application in the pediatric field and helped in the recognition and management of side effects, where excessive sedation and severe respiratory depression are the most serious adverse effects of opioids.

Keywords: analgesia; pain management; opioid; pediatric; pediatric perioperative

PENDAHULUAN

Nyeri merupakan pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan yang nyata atau berpotensi terjadinya kerusakan. Nyeri dapat ditimbulkan dari perlukaan operasi, trauma, ataupun mekanisme lain yang mengaktifkan jaras nyeri pada sistem saraf perifer dan sistem saraf pusat.

Sensitisasi nyeri menjadi sumber stres yang berimplikasi terhadap teraktifasinya saraf otonom simpatis dengan konsekuensi yang dapat

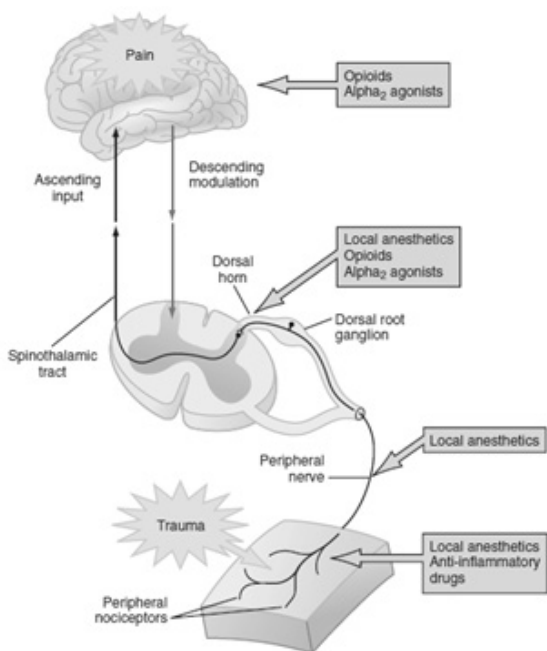
meningkatkan kejadian morbiditas dan mortalitas. Pengendalian efektif nyeri merupakan komponen yang esensial dalam perawatan termasuk pada pasien anak-anak.

Perbedaan fisiologis dan efek farmakologis pada anak menyebabkan keterbatasan penggunaan opioid sebagai terapi analgesik terbatas. Opioid dapat memberikan efek positif sebagai analgesik kuat namun juga dapat memunculkan efek yang tidak diinginkan hingga mengakibatkan kematian.

TINJAUAN PUSTAKA

Prinsip Kerja Analgesik

Terapi efektif terhadap nyeri membutuhkan penggunaan terapi multimodal yang menargetkan beberapa target dari sepanjang jaras nyeri. Analgesik dengan efek adjuvan atau sinergis harus dipilih sehingga menghasilkan analgesik yang adekuat dengan efek samping minimal. Nyeri dapat diterapi pada tingkat perifer menggunakan anestesi lokal, blok saraf perifer, obat antiinflamasi nonsteroid (NSAIDs), atau opioid. Pada tingkatan medulla spinalis, dapat diberikan anestesi lokal, opioid, dan agonis α_2 , sedangkan pada tingkat korteks opioid juga dapat diberikan (Gambar 2). Mayoritas kasus nyeri sedang dan berat diterapi dengan teknik analgesik kombinasi menghasilkan efek terbaik.³



Gambar 1. Diagram skematik dari jaras nyeri dan berbagai multimodal untuk menghilangkan nyeri.³

Nyeri yang tidak tertangani memberikan efek negatif terhadap fisik dan psikologis, sehingga pencegahan dan kontrol nyeri akut sebelum, selama, dan setelah prosedur medis memberikan manfaat jangka pendek dan jangka panjang. Nyeri yang menetap lebih sulit dikontrol dan biasanya lebih berat. *Infant* dan bayi baru lahir memiliki sistem saraf yang sudah cukup matur untuk merasakan nyeri. Jaras nyeri terbentuk awal saat fase fetal dan berfungsi dari usia 18 minggu gestasi. Prosedur yang nyeri kepada *infant* dapat merubah ambang nyeri secara permanen. Intervensi nyeri yang efektif dibutuhkan pada *infant* prematur yang saat ini banyak bertahan hidup dengan perkembangan medis.³

Penggunaan anxiolitik atau sedatif pada prosedur nyeri tidak memberikan efek analgesik namun berdampak anaktidak dapat berkomunikasi. Anak masih mengalami nyeri selama prosedur dan mereka tidak dapat mengekspresikan rasa tersebut. Hal itu dapat berefek pada kecemasan dan stres jangka panjang setelah prosedur selesai.³

Opioid diindikasikan untuk nyeri sedang-berat setelah pembedahan atau trauma, nyeri krisis akut pada anak dengan penyakit *sickle cell*, dan kondisi nyeri kronis seperti kanker. Opioid meniru efek ligan endogen endorfin, menghasilkan efek dengan cara berikatan dengan reseptor opioid spesifik yang terdapat pada presinaps dan postsinaps otak, medulla spinalis, dan sel saraf perifer. Reseptor opioid diklasifikasikan menjadi μ , δ , κ , dan σ . Aktivasi reseptor tersebut menyebabkan inhibisi neuronal dengan menurunkan pengeluaran neurotransmitter eksitatorik dari terminal presinaps. Profil klasifikasi reseptor opioid beserta efeknya terdapat pada Tabel 1.³

Tabel 1. Klasifikasi Reseptor Opioid³

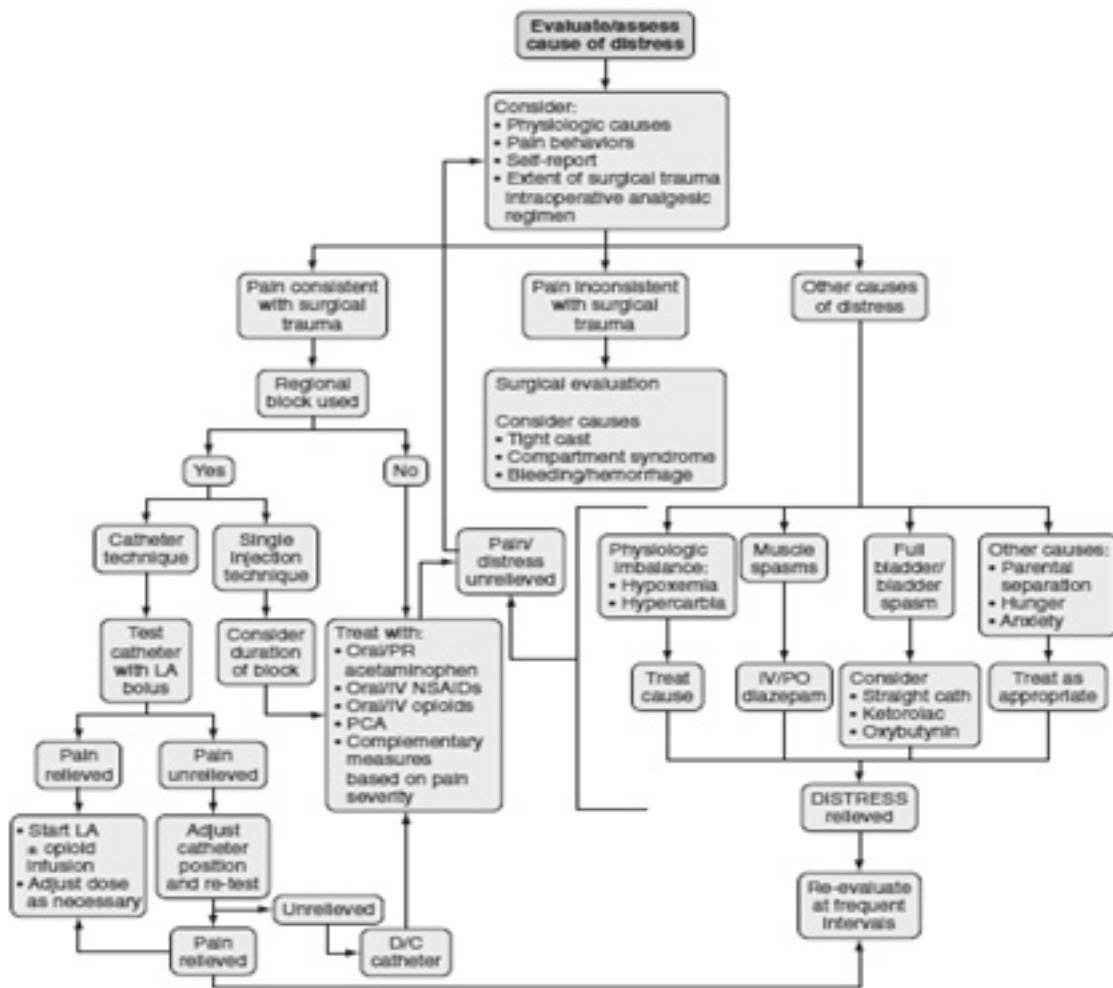
Receptor	Effect	Agonist	Antagonist
μ (μ)	μ_1 —supraspinal analgesia, physical dependence μ_2 —hypoventilation, bradycardia, physical dependence, euphoria, ileus	Morphine, codeine, hydromorphone, fentanyl, sufentanil, alfentanil, meperidine, methadone	Naloxone, pentazocine, nalbuphine
δ (δ)	Modulate μ receptor activity, weak analgesia, euphoria	Enkephalins	Naloxone, metenkephalin
κ (κ)	Analgesia, sedation, hypoventilation, miosis	Dynorphin, pentazocine, butorphanol, nalbuphine, buprenorphine, nalorphine	Naloxone
σ (σ)	Dysphoria, hypertonia, tachycardia, tachypnea, mydriasis	Pentazocine, ketamine	Naloxone

Modified from Stoelting RK: Opioid agonists and antagonists. In Stoelting RK (eds): Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. Philadelphia, JB Lippincott, 1991.

Konsiderasi pada Pediatrik

Pemilihan agen analgesik membutuhkan konsiderasi dari beberapa faktor, yaitu prosedur bedah, usia dan kemampuan kognitif anak, pengalaman nyeri anak, respon terhadap terapi sebelumnya, kondisi medis yang dapat mengubah respon terhadap medikasi, serta preferensi orang tua. Tujuannya adalah agar anak bangun dari

anestesi dengan nyaman karena secara umum lebih mudah untuk menjaga analgesik pada anak bebas nyeri daripada mencapai analgesik pada anak dengan nyeri berat. Terdapat *flowchart* yang menjelaskan strategi untuk penilaian dan manajemen nyeri akut paska operasi pada anak (Gambar 2).³



Gambar 2. *Flowchart* penilaian dan manajemen nyeri akut paska operasi pada anak.³

Usia dan Kemampuan Kognitif

Teknik analgesik seperti infiltrasi anestesi lokal, blok saraf perifer, atau blok regional meminimalkan penggunaan opioid dan depresan pusat pernafasan menjadi cara ideal untuk *infant* yang sangat muda atau preterm dengan gangguan fungsi pusat pernafasan. Opioid tidak dikontraindikasikan, namun *infant* preterm atau aterm kurang dari 1 bulan yang menerima opioid membutuhkan observasi ketat dan pengawasan

untuk mendeteksi depresi pernafasan.³

Infant memiliki ambang terhadap nyeri atau stimulus berbahaya yang lebih rendah jika dibandingkan dengan anak yang lebih tua. Jars saraf yang mengkonduksikan nosisepsi dari perifer ke sistem saraf pusat sudah berfungsi ketika lahir pada *infant* preterm walaupun koneksi sentral, khususnya pada jaras thalamokortikal yang terlibat dalam integrasi dan persepsi nyeri belum berkembang sempurna. Reseptor dan respon

opioid terdapat pada medulla spinalis pada saat lahir, walaupun mekanisme inflamasi spinal glial belum matur. Oleh karena hal itu penting untuk respon *cyclooxygenase* (COX-1 dan COX-2), akibatnya respon neonatus atau *infant* preterm terhadap NSAIDs terbatas atau bahkan tidak ada. Sementara itu, respon opioid telah aktif.³

Opioid oral diperlukan untuk *infant* lebih tua dan balita yang diprediksi mengalami nyeri sedang hingga berat ketika berlanjut ke terapi oral. Teknik nonfarmakologis seperti terapi bermain dan keberadaan orang tua dapat berperan sebagai pelengkap terapi analgesik.³

Anak dengan keterlambatan perkembangan yang signifikan membutuhkan pertimbangan khusus baik terhadap disabilitas fisik maupun kemampuan kognitif, walaupun pada mayoritas kasus aksi farmakologis obat tidak berubah.³

Pengalaman Nyeri Sebelumnya

Riwayat lengkap tentang pengalaman nyeri anak sebelumnya, riwayat analgesik, respon terhadap terapi, dan efek samping dari regimen analgesik sebelumnya harus dipertimbangkan ketika memilih teknik manajemen nyeri. Anak yang pertama kali menjalani operasi akan membutuhkan dosis yang jauh lebih kecil dengan durasi yang lebih pendek dibandingkan dengan anak dengan nyeri kronis yang sudah mengalami toleransi opioid oleh karena penggunaan opioid berulang atau jangka panjang. Pemilihan analgesik juga harus berdasarkan efektivitas analgesik pada masa sebelumnya.³

Pada anak dengan riwayat tidak berespon terhadap kodein, dimungkinkan terdapat defisiensi sitokrom P450 isoenzim 2D6. Mereka tidak dapat memetabolisme kodein (metilmorfin) menjadi morfin, sehingga tidak merasakan efek analgesik setelah pemberian kodein. Polimorfisme genetik tersebut terdapat pada hingga 30% anak-anak.³

Pada sisi lain, terdapat polimorfisme yang menyebabkan demetilasi cepat dari kodein menjadi morfin, sehingga memproduksi efek sedasi dan depresi pernafasan yang lebih besar ketika kodein diberikan.³

Risiko Penggunaan Opioid Jangka Panjang

Penggunaan opioid walaupun dengan dosis rendah dapat menyebabkan efek mengancam nyawa pada anak-anak. Pada tahun 2016, *American Academy of Pediatrics* (AAP) menghentikan penggunaan kodein pada anak karena risiko komplikasi pernafasan. Penggunaan opioid juga dapat berujung pada penggunaan ilegal pada masa depannya. Data menunjukkan 80% pengguna baru heroin pada masa lalunya mendapatkan opioid sebagai terapi nyeri.⁶

Efek samping serius terjadi pada 6,6% pengguna opioid (12.381 kasus dari tahun 2000 hingga 2015) yang meliputi kasus kematian, mengancam nyawa atau berakibat disabilitas, gangguan sistemik, serta memerlukan terapi. Depresi nafas terjadi pada 1,8% (3386 kasus) dan henti nafas terjadi pada 0,2% (463 kasus).⁶

Peresepan opioid tetap penting sebagai analgesik nyeri akut pascaoperasi.⁵ Akan tetapi, penggunaan jangka panjang juga berisiko mengalami abstinens, yaitu sindrom klinis yang dapat meningkatkan durasi perawatan dan menurunkan prognosis.⁴ Peresepan opioid berpotensi tinggi terjadi penyalahgunaan dan efek samping, khususnya pada remaja dan anak-anak. Faktor risiko yang terkait dengan penggunaan jangka panjang opioid adalah usia anak yang lebih tua, perempuan, penggunaan opioid sebelumnya, diagnosis nyeri kronis, dan peresepan opioid 30 hari sebelum operasi.⁵

Klinisi dapat membantu menurunkan risiko efek samping opioid dengan memberikan dosis yang tepat (tidak meresepkan dosis lebih tinggi atau jumlah yang lebih banyak), mengingatkan orangtua tentang cara penggunaan, dan menyarankan cara penyimpanan dan pembuangan yang tepat.⁶

Penilaian Nyeri pada Pediatrik

Derajat nyeri dinilai menggunakan *pain assessment tool* yang telah divalidasi sesuai perkembangan anak, dicatat dalam rekam medik secara berkala, dan dilakukan oleh tenaga kesehatan yang kompeten. Semakin berat derajat nyeri, maka penilaian nyeri dilakukan semakin sering. Persepsi nyeri dipengaruhi interaksi dari

faktor-faktor fisiologis, psikologis, kognitif, afektif, dan perilaku. Komunikasi efektif antara anak (jika memungkinkan), orang tua atau walinya dan tenaga kesehatan merupakan kunci penilaian nyeri pada anak.¹²

Penilaian nyeri pada anak menggunakan 2 pendekatan, yaitu secara langsung dan tidak langsung. Penilaian nyeri secara langsung biasanya menggunakan *self report tool* yang dilaporkan secara langsung oleh anak. *Self report tool* merupakan standar emas penilaian nyeri. Penilaian nyeri secara tidak langsung dilakukan dengan mengamati aspek perilaku (mimik wajah, aktivitas) dan tanda fisiologis (nadi, nafas, tekanan darah). Pendekatan tidak langsung digunakan pada kelompok non-verbal yang belum/tidak mampu berkomunikasi seperti pada bayi atau anak dengan gangguan kognitif.¹²

Contoh *pain self report tool* pada anak diantaranya:

1. Wong Baker *Faces Scale* (untuk usia 3-18 tahun);
2. *Numerical Rating Scale* atau *Visual Analog Scale* (untuk usia 8 tahun ke atas).¹²

Untuk pasien yang tidak bisa berkomunikasi, penilaian derajat nyeri dapat dilakukan dengan bantuan *pain assessment tool* sebagai berikut:

1. PIPP: *Premature Infant Pain Profile* (skor 0-21, untuk bayi prematur);
2. NIPS: *Neonatal Infant Pain Scale* (skor 0-7, untuk neonatus sampai usia 1 tahun);
3. CRIES: *Crying, Requires oxygen for SaO₂ <95%, Increased vital sign, Expression, and Sleepless* (skor 0-10, untuk neonatus yang dirawat di unit terapi intensif);
4. COMFORT (skor 8-40, bayi atau remaja dengan gangguan kognitif atau dirawat di unit terapi intensif);
5. FLACC: *Face, Leg, Activity, Cry, Consolability* (skor 0-10, usia 1-18 tahun).¹²

Farmakokinetik Opioid

Agonis opioid mencapai reseptor di CNS melalui 2 jalur, yaitu melalui aliran darah (IV, IM, oral, nasal, transdermal, transmukosa) atau langsung ke dalam cairan serebrospinal (intratekal, epidural). Agen yang diberikan melalui

aliran darah akan menembus *blood brain barrier*, sebuah membran lipid yang membatasi antara sel endotel vasa otak dan cairan ekstraselular otak, untuk mencapai reseptor. Agen *lipid soluble* seperti fentanyl, dengan cepat menembus *blood brain barrier*, sedangkan agen yang solubilitas lemaknya terbatas seperti morfin memiliki ambilan otak yang terbatas. Pengertian ini tidak berlaku sama untuk semua umur. *Blood brain barrier* dimungkinkan belum matur ketika lahir dan diketahui lebih permeabel pada neonatus terhadap morfin. Konsentrasi morfin dua hingga empat kali lipat pada otak tikus muda daripada yang lebih tua pada konsentrasi darah yang sama.¹

Biotransformasi Opioid

Morfin, meperidin, methadon, kodein, dan fentanyl mengalami biotransformasi di hepar sebelum dieksresi oleh ginjal. Reaksi di hepar dikatalisis oleh glukoronidasi atau microsomal *mixed-function* oksidase yang membutuhkan system sitokrom P₄₅₀, NADPH, dan oksigen. Sitokrom P₄₅₀ belum matur pada kelahiran dan tidak mencapai level dewasa hingga usia 1 hingga 2 bulan. Imaturitas tersebut menjelaskan klirens atau eliminasi yang memanjang dari beberapa opioid pada usia beberapa hari hingga minggu pertama.¹

Konsekuensi dari kurangnya metabolisme obat adalah risiko akumulasi di dalam tubuh, khususnya pada pemberian ulang. Dosis yang lebih rendah dan interval pemberian yang lebih lama harus dilakukan untuk meminimalisir risiko.¹

Distribusi

Setelah pemberian bolus intravena, pada dewasa 30% morfin terikat protein, sedangkan pada bayi baru lahir 20% terikat protein. Peningkatan persentase morfin tidak terikat protein (bebas) memungkinkan proporsi obat aktif yang lebih besar yang penetrasi ke otak. Hal ini menjelaskan adanya peningkatan level morfin di otak pada bayi baru lahir dan efek depresi pernafasan yang lebih besar. *Half-life* eliminasi morfin pada dewasa dan anak yang lebih tua adalah 3-4 jam dan konsisten dengan durasi aksi analgesik. *Half-life* eliminasi pada bayi baru lahir berusia kurang dari 1 minggu adalah lebih dari 2 kali lipatnya, dan bahkan lebih panjang lagi pada bayi prematur.¹

Eliminasi

Klirens morfin juga menurun pada bayi baru lahir dibandingkan dengan anak yang lebih tua dan dewasa. *Infant* yang lebih muda dari 1 bulan memiliki level serum yang lebih tinggi dan berkurang lebih lambat dibanding anak yang lebih tua dan dewasa. Hal tersebut menunjukkan dimungkinkannya depresi pernafasan yang lebih tinggi terkait morfin pada kelompok usia ini.²

Pemberian Opioid pada Pediarik

Penggunaan opioid pada manajemen nyeri akut pediatrik harus dipertimbangkan ketika intensitas dan durasi nyeri tidak berespon terhadap obat analgesik lain. Penggunaan opioid lemah seperti kodein atau tramadol sudah digunakan pada anak sejak tahun 2000-an. Peningkatan pemahaman tentang opioid menurunkan kekhawatiran penggunaan opioid pada pasien pediatrik.²

Pasien anak rawat inap yang mengalami nyeri sedang-berat akibat pembedahan dan atau kondisi medis lain membutuhkan pemberian terapi analgesik opioid intravena. Skor nyeri dikategorikan sebagai 3 tingkat nyeri, yaitu: tanpa nyeri (0-10), nyeri ringan (1-4), dan sedang-berat (≥ 5).⁸

Guideline terbaru dari *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) tidak menjelaskan tentang kebutuhan opioid pada anak dan remaja sehingga tidak bisa digunakan langsung pada pasien anak dan remaja. Beberapa perbedaan terdapat pada anak. Pasien anak berisiko lebih tinggi mengalami henti nafas karena respon

ventilasi yang lebih rendah terhadap hipoksia dan hiperkapnia. Konjugasi hati dan filtrasi ginjal yang belum matur berakibat penurunan fungsi metabolisme dan ekskresi opioid serta metabolitnya. Selain itu, konsentrasi obat lebih tinggi di otak karena belum maturnya *blood brain barrier*. Pada neonatus dan *infant* berusia kurang dari 6 bulan, fraksi bebas obat juga lebih tinggi karena rendahnya ikatan protein plasma. Anak lebih cepat mengalami toleransi terhadap opioid dan benzodiazepin.⁹

Salah satu strategi manajemen nyeri pada anak yang memerlukan pemberian opioid adalah dengan kombinasi cara farmakologis dan nonfarmakologis (latihan, terapi kognitif behavior) dan obat neuromodulasi seperti gabapentin atau amitriptilin.²

Cara Pemberian

Obat tidak diberikan secara intramuskular karena prosedur yang nyeri dan absorpsi yang dapat bervariasi. Pemberian obat secara oral lebih dipilih untuk nyeri ringan sedang. Ketika anak memerlukan kontrol nyeri dengan cepat, pemberian intravena diindikasikan.²

Opioid

Opioid yang paling banyak digunakan pada manajemen nyeri adalah μ agonis, termasuk morfin, meperidin, hydromorfon, fentanyl, methadon, kodein, dan oxycodon. Morfin adalah opioid yang paling banyak digunakan sebagai terapi *first line* untuk nyeri sedang berat pada anak.² Macam-macam opioid, potensi, dan masing-masing dosis tertera dalam Tabel 2.³

Tabel 2. Analgesik opioid, potensi relatif, dan panduan dosis awal³

Drug	Potency Relative to Morphine	Oral Dose	Intravenous Dose	PO:IV Dose Ratio
Morphine	1	0.3 mg/kg q3-4hr Sustained release: 20-35 kg: 10-15 mg q8-12hr 35-50 kg: 15-30 mg q8-12hr	Bolus: 0.1 mg/kg q2-4hr Infusion: 0.03 mg/kg/hr	1:3 1:6 for opioid-naive child
Hydromorphone	5-7	0.04-0.08 mg/kg q3-4hr	Bolus: 0.02 mg/kg q2-4hr Infusion: 0.006 mg/kg/hr	1:4
Fentanyl	80-100	NA	Bolus: 0.5-1 µg/kg q1-2hr Infusion: 0.5-2 µg/kg/hr	NA
Codeine	0.1	0.5-1 mg/kg q4-6hr	NR	NA
Oxycodone	1-1.5	0.1-0.2 mg/kg q4-6hr	NA	NA
Hydrocodone	1-1.5	0.1-0.2 mg/kg q4-6hr	NA	NA
Methadone [†]	1	0.1-0.2 mg/kg q6-12hr	0.1 mg/kg q6-12hr	1:2
Oxymorphone	10	0.03 mg/kg q4-6hr	NA	NA
Nalbuphine	0.8-1	0.3 mg/kg q2-4hr	50-100 µg/kg q2-4hr	4-5:1

NA, Not applicable; NR, not recommended.
^{*}Recommended doses are for infants >6 months of age. For younger infants, reduce initial doses to 25% of these doses and increase as needed.
[†]Methadone has a long half-life and can accumulate, causing delayed sedation or respiratory depression. If sedation or respiratory depression occurs, doses should be withheld until sedation resolves. Then the drug is restarted at a smaller dose and extended dosing interval.
 Adapted from Berde CB, Sethna NF: Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 2002; 347:1094.

Opioid Lemah

Kodein adalah opioid lemah yang berikatan dengan reseptor opioid μ dan κ . Afinitas dengan reseptor opioid rendah dan menghasilkan aktivitas analgesik yang lebih rendah dibandingkan morfin (1/6 hingga 1/10 potensi). Kodein mudah diabsorpsi secara oral dan intramuskular. Metabolit utama, kodein-6-glukuronid, norkodein, dan morfin diekskresikan lewat urin. Eliminasi *half-life* kodein pada anak dan dewasa adalah 2-4 jam. Pada *infant*, waktu paruhnya lebih panjang yakni hingga 6 jam. Onset aksi analgesik kodein yaitu 30 menit setelah pemberian oral, dengan efek maksimum tercapai pada 60-90 menit, dengan durasi aksi sekitar 4-6 jam. Rekomendasi dosis analgesik oral kodein pada anak adalah 0,5-1 mg/kg setiap 4-6 jam sesuai kebutuhan, dengan dosis maksimum 60 mg per dosis. Kodein biasanya dikombinasikan dengan acetaminophen, sehingga efek analgesik yang dihasilkan sangat bermanfaat pada praktik klinis.²

Tramadol adalah analgesik sintetik yang bekerja sentral dengan ikatan reseptor opioid. Tramadol juga bekerja dengan inhibisi *reuptake* serotonin dan norepinefrin dalam sistem saraf pusat, yang juga berkontribusi terhadap efek analgesik. Waktu inisial untuk mencapai respon terapeutik tramadol adalah 1 jam. Tramadol

hampir diabsorpsi penuh dan konsentrasi puncak plasma terjadi 2 jam setelah dosis. 30% tramadol diekskresikan melalui urin dalam bentuk tidak diubah, sedangkan 60%-nya dalam bentuk metabolit. *Half-life* tramadol adalah 6,3 jam dan *half-life* metabolitnya (analgesik lemah) adalah 7,4 jam. Setelah pemberian dosis berulang, *half-life* tramadol meningkat hingga 7 jam. Dosis untuk anak adalah 1-2 mg/kg intravena selama 30 menit. Pemberian dapat diulang 3 kali dalam sehari. Pemberian tramadol pada anak kurang dari 1 tahun di luar ICU tidak direkomendasikan karena efek depresi pernafasan yang lebih sering.²

Opioid Kuat

Ketika nyeri berat diprediksi terjadi pada periode singkat, opioid *short-acting* seperti fentanyl dapat digunakan. Setelah pembedahan mayor, baik infus kontinu opioid *short-acting* maupun waktu paruh yang lebih panjang seperti morfin digunakan.²

Selama periode pascaoperasi, opioid diberikan dengan bolus intravena untuk mencapai analgesik yang cukup. Jumlah opioid yang dibutuhkan selanjutnya dititrasi untuk menentukan dosis dan frekuensi pemberian. Infus intravena kontinu morfin digunakan pada banyak kasus setelah pembedahan pada anak. Jika infus kontinu morfin digunakan, dosis harus

dititrasi menyesuaikan pasien dan harus dipastikan seimbang dengan efektivitas serta keamanan.² Rute transmukosa adalah cara yang atraktif untuk diberikan pada anak. Cara ini menghindari dari metabolisme *first pass* hepar dan diharapkan lebih efektif daripada rute oral. Pemberian intranasal, sublingual, dan bukal memberikan efek cepat dan reliable. Pemberian intranasal fentanyl memberikan konsentrasi serum yang cukup untuk analgesik tanpa meningkatkan risiko efek samping. Pemberian intranasal tidak nyaman pada anak, namun pemberian sublingual dan bukal lebih dapat diterima. Fentanyl dan buprenorphine digunakan juga untuk pemberian transmukosa pada anak.²

Opioid Agonis-Antagonis

Agen opioid agonist-antagonis berikatan pada reseptor μ dan κ , namun berbeda pada efikasi aktivasinya. Secara umum, agen tersebut berperan agonis pada reseptor κ dan antagonis pada μ . Pada dosis rendah, efek analgesik agen agonis-antagonis sebanding dengan agen agonis lemah seperti propoxyphene dan kodein, sedangkan pada dosis lebih tinggi tidak memberikan efek analgesik tambahan. Fenomena ini disebut sebagai *analgesic ceiling effect*, membatasi penggunaan hanya pada pasien dengan nyeri ringan-sedang.³³

Tipe obat ini terdiri dari agen dengan agonis atau agonis parsial pada satu reseptor dan antagonis pada reseptor lain (pentazocaine, butorphanol, nalbuphine, dezocine) serta agen yang bekerja sebagai agonis parsial pada satu reseptor (buprenorphine).³⁴

Penyapihan Dosis Opioid

Sebelum keluar dari rumah sakit, pasien beralih terapi analgesik ke analgesik multimodal termasuk opioid oral. Opioid oral secara efektif melawan nyeri akut yang diakibatkan dari pembedahan dan kondisi medis.⁸

Agen seperti opioid dan benzodiazepin yang digunakan jangka panjang dapat menyebabkan konsekuensi serius pada pasien seperti atrofi muskular, delirium, dan abstinensia. *Abstinence Syndrome* (AS) adalah kumpulan tanda dan gejala yang berhubungan dengan penghentian analgesik dan sedatif yang dikarakteristikan dengan agitasi, disfungsi gastrointestinal, dan otonom.⁴

Penggunaan methadone sebagai penyapihan opioid adalah salah satu cara dalam terapi analgesik. Pemberian dosis rendah methadone sebagai dosis inisial (0,1 mg/kg/dosis tiap 6 jam) dapat direkomendasikan. Penyapihan dapat dilakukan selama 5 hari (menurunkan dosis 20% per hari) atau 10 hari (penurunan dosis 10% per hari).⁴

Komplikasi Opioid

Beberapa klinisi dan studi laboratorium menunjukkan bahwa infus nalokson dosis rendah (0.25-1 mcg/kg/jam) dapat menterapi atau mencegah efek samping karena opioid tanpa memengaruhi kualitas analgesik atau kebutuhan opioid pada dewasa, anak, maupun remaja.¹

Distres Respirasi

Klinisi sering tidak memberikan opioid karena efek sampingnya dan oleh karena khawatir akan efek yang jarang terjadi namun berat yaitu depresi respirasi.¹

Depresi pernafasan adalah efek samping paling serius dari opioid yang dapat berpotensi menyebabkan cedera otak hipoksia dan kematian. Opioid bertanggung jawab pada 50% kejadian gagal nafas pascaoperasi. Variasi respon antar pasien terhadap opioid dan indeks terapeutik yang sempit menghasilkan insidensi depresi pernafasan terkait opioid yang tinggi (hingga 41%), khususnya pada anak yang sensitif opioid yang memiliki fisiologi dan farmakologi yang berbeda dari dewasa.⁷

Terdapat berbagai faktor risiko terjadinya depresi nafas terkait opioid pada anak, yaitu usia kurang dari 1 tahun, *obstructive sleep apnea* (OSA), obesitas, *underweight*, prematuritas, dan keterlambatan perkembangan anak.⁷

Sebanyak 5-10% kodein mengalami O-demethylasi menjadi morfin, bentuk aktif melalui CYP2D6. Tanpa O-demethylasi, kodein hanya memberi fraksi kecil potensi analgesik. Tes genetik terhadap varian CYP2D6 menunjukkan aktivitas yang dapat berbeda (skor aktivitas), meliputi: PM (skor aktivitas 0); IM (0,5); EM (1-2); dan UM (lebih dari 2). Skor aktivitas yang tinggi dapat meningkatkan risiko terjadinya depresi pernafasan.⁷

Disfungsi Usus

Opioid induced bowel dysfunction (OBD) sering berupa konstipasi atau sekumpulan gejala seperti perlambatan pengosongan lambung, perlambatan motilitas usus, ekskresi inkomplet, kembung, distensi abdomen, dan refluks gaster. OBD terjadi baik pada pemberian opioid akut maupun kronis. OBD terdapat pada 90% pasien dengan terapi opioid dan menjadi problem signifikan pada 50-60% pada pasien dewasa dengan kanker.¹

Pada pasien pascaoperasi, OBD akan berefek pada manajemen nyeri oleh karena kembalinya fungsi usus dan kemampuan ambilan nutrisi dan obat secara oral sering menjadi faktor durasi rawat di rumah sakit. Dokter bedah sering menganggap opioid sebagai penyebab utama disfungsi usus, mual, muntah, dan tertundanya kepulangan pasien dari rumah sakit. Oleh karena itu, pemberian opioid harus diseimbangkan antara kebutuhan sebagai analgesik dan keperluan fasilitasi pemulihan usus dan keluar dari rumah sakit.¹

Pruritus

Opioid induced pruritus (OIP) adalah salah satu efek samping penggunaan opioid yang banyak terjadi. Insidensi OIP bervariasi antara 20-100% saat opioid diberikan secara neuroaksial dan antara 20-60% saat diberikan intravena. OIP dimediasi oleh ikatan agonis μ dengan reseptor sentral opioid μ di otak dan medulla spinalis serta dapat diblok dengan antagonis reseptor μ yang bekerja sentral. Ikatan dengan reseptor dopamine D₂ dan pelepasan prostaglandin E₁ dan E₂ juga terlibat dalam munculnya OIP.¹

Pruritus terjadi pada 12,7% pasien pediatrik yang mendapatkan infus intravena morfin kontinu untuk menangani nyeri akut pascaoperasi dalam 72 jam penggunaan.¹⁰

Mual dan Muntah

Mual dan muntah terjadi pada lebih dari 50% pasien yang menerima terapi opioid untuk nyeri akut. Mual dimediasi oleh beberapa jaras saraf, sedangkan muntah dikoordinasikan oleh pusat muntah dan *chemoreceptor trigger zone* (CTZ). CTZ penuh dengan reseptor 5-HT tipe 3, histamin

tipe 1, muskarinik kolinergik tipe 1, dopamine tipe 2, neurokinin tipe 1, dan opioid μ . Stimulasi pada area tersebut mengaktifasi pusat muntah. Stimulasi reseptor H₁ dan atau M₁ pada labirin vestibular melalui CTZ juga akan mengaktifasi pusat muntah. Input perifer melalui serabut saraf vagal gastrointestinal juga menstimulasi pusat muntah batang otak oleh aktivasi reseptor 5-HT₃, NK₁, dan D₂.¹

Mual dan muntah menjadi komplikasi dengan insidensi terbesar pada pemberian intravena infus morfin kontinu pada pasien pediatrik pascaoperasi, yaitu sebesar 42,5% pasien yang terjadi dalam 72 jam penggunaan pascaoperasi.¹⁰

POV (Post-operative Vomiting) pada Pediatrik

Risiko POV lebih besar pada usia > 3 tahun dan terus meningkat dari usia awal pediatrik hingga remaja. Riwayat POV sebelumnya merupakan salah satu faktor risiko terjadinya POV pada anak. Anak yang menjalani operasi strabismus berisiko tinggi mengalami POV. Prosedur operasi lain yang meningkatkan risiko adalah tonsilektomi dan atau adenoidektomi. Penggunaan agen anestesi volatil berhubungan dengan peningkatan risiko muntah khususnya pada anak dengan faktor risiko POV lain.¹¹

Anak dengan faktor risiko POV sebaiknya diberikan profilaksis ondansetron intravena 0,15 mg/kg. Sedangkan anak dengan risiko tinggi mengalami POV sebaiknya diberikan profilaksis ondansetron intravena 0,15 mg/kg dan deksametason intravena 0,15 mg/kg.¹¹

Pada anak yang mengalami POV tanpa mendapatkan profilaksis sebelumnya, berikan ondansetron intravena 0,15 mg/kg sebagai terapi POV.¹¹

Sedasi

Efek sedasi opioid bisa sebagai efek yang diinginkan atau efek yang tidak diinginkan. Meskipun sedasi dan rasa kantuk biasanya dapat diterima, beberapa pasien merasa terganggu dan berefek pada menurunnya kualitas hidup.¹ Disforia didapatkan pada 7,3% pasien pediatrik yang mendapatkan terapi intravena infus morfin kontinu pascaoperasi.¹⁰

KESIMPULAN

Manajemen nyeri pascaoperasi pada anak sangat penting. Penggunaan opioid diperlukan untuk nyeri skala sedang hingga berat yang tidak cukup dengan pemberian modalitas analgesik lain. Penilaian nyeri pada anak menjadi perhatian khusus terkait rentang usia dan kemampuan verbal anak sehingga memerlukan *tools* dan pendekatan khusus. Perbedaan fisiologi dan efek farmakologi pada anak menjadi penting untuk dipertimbangkan dalam penggunaan opioid sebagai analgesik.

Penggunaan opioid harus memperhatikan kebutuhan pasien, cara pemberian, lama penggunaan, dan kemungkinan terjadinya komplikasi. Risiko komplikasi, khususnya depresi pernafasan harus diperhitungkan dalam penggunaan opioid pada anak sehingga pengawasan cara penggunaan harus dilakukan. Risiko muntah pada pasien anak pascaoperasi juga harus diperhatikan dan dilakukan pencegahan dengan profilaksis sebelum operasi. Penyapihan opioid pun harus diperhatikan untuk menghindari efek *withdrawal* opioid yang bisa terjadi pada pasien dengan penggunaan opioid jangka panjang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Monitto, C.L., Byerly, S.K., Yaster, M. 2011. Pain Management. *Smith's Anesthesia for Infants and Children*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby.
2. Ivani, G., Mossetti, V., Italiano, S. 2009. Pediatric Acute Pain Management. *Acute Pain Management*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press.
3. Malviya, S., Polaner, D.M., Berde, C. 2009. Acute Pain. *Practice of Anesthesia in Infants and Children*. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier.
4. Bichaff, P., Setani, K.T., Motta, E.H.G., et al. 2018. Opioid tapering and weaning protocols in pediatric critical care units: a systematic review. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2018;64(10):909-915.
5. Harbaugh, C.M., Lee, J.S., Hu, H.M., et al. 2018. Persistent Opioid Use Among Pediatric Patients After Surgery. *Pediatrics*. 2018;141(1):e20172439.
6. Allen, J.D., Casavant, M.J., Spiller, H.A., et al. 2017. Prescription Opioid Exposures Among Children and Adolescents in the United States: 2000-2015. *Pediatrics*. 2017;139(4):e20163382.
7. Chidambaram, V., Sadhasivam, S., Mahmoud, M., 2017. Codeine and Opioid Metabolism – Implications and Alternatives for Pediatric Pain Management. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2017 June;30(3):349-356.
8. Monitto, C.L., Hsu, A., Gao, S., Vozzo, P.T., et al. 2017. Opioid Prescribing for the Treatment of Acute Pain in Children on Hospital Discharge. *International Anesthesia Research Society*. 2017;125(6):2113-2121.
9. McBride, D.L. 2016. The Potential Impact on Children of New CDC Opioid Guidelines. *Journal of Pediatric Nursing*. 2016;31:453-455.
10. Esmail, Z., Montgomery, C., Courtrn, C., et al. 1999. Efficacy and complications of morphine infusions in postoperative paediatric patients. *Paediatric Anesthesia*. 1999;9(4):321-7.
11. Martin, S., Baines, D., Holtby H., Carr, A.S. 2016. *Guidelines on the Prevention of Post-operative Vomiting in Children*. The Association of Paediatric Anesthetists of Great Britain and Ireland.
12. Hanindito, E. 2016. Opioid pada Pasien Anak. *Opioid dalam Praktik Anestesi dan Terapi Intensif*. 1st ed. Jakarta: Perhimpunan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia.
13. Sinatra, R.S. 2009. Oral and Parenteral Opioid Analgesics for Acute Pain Management. *Acute Pain Management*. 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press.
14. Hoskin, P.J., Hanks, G.W. 1991. Opioid Agonist-Antagonist Drugs in Acute and Chronic Pain States. *Drugs*. 1991 41(3):326-344.