

**PERBANDINGAN EFEK KOMBINASI ANTARA
PARASETAMOL 1 GR/8 JAM DAN KETAMIN 0,1
MG/KG BB/JAM DENGAN PARASETAMOL 1 GR/8 JAM
DAN PETIDIN 0,1 MG/KG BB/JAM SEBAGAI MULTIMODAL
ANALGESIA PASCABEDAH SEKSIO SESARIA**

*COMBINATION EFFECT COMPARISON BETWEEN
PARACETAMOL AND KETAMINE WITH PARACETAMOL
AND PETHIDINE AS A MULTIMODAL ANALGESIA ON POST-
CAESAREAN SECTION SURGERY*

FAISAL



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM PASCASARJANA PROGRAM BIOMEDIK
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

**PERBANDINGAN EFEK KOMBINASI ANTARA
PARASETAMOL 1 GR/8 JAM DAN KETAMIN 0,1
MG/KGBB/JAM DENGAN PARASETAMOL 1 GR/8 JAM
DAN PETIDIN 0,1 MG/KGBB/JAM SEBAGAI MULTIMODAL
ANALGESIA PASCABEDAH SEKSIO SESARIA**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Derajat Magister

Program Studi Biomedik

Disusun dan Diajukan Oleh

FAISAL

kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM PASCASARJANA PROGRAM BIOMEDIK
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

**PERBANDINGAN EFEK KOMBINASI ANTARA
PARASETAMOL 1 GR/8 JAM DAN KETAMIN 0,1
MG/KGBB/JAM DENGAN PARASETAMOL 1 GR/8 JAM
DAN PETIDIN 0,1 MG/KGBB/JAM SEBAGAI MULTIMODAL
ANALGESIA PASCABEDAH SEKSIO SESARIA**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Derajat Magister

Program Studi Biomedik

Disusun dan Diajukan Oleh

FAISAL

kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM PASCASARJANA PROGRAM BIOMEDIK
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

TESIS

PERBANDINGAN EFEK KOMBINASI ANTARA PARASETAMOL 1 GR/8 JAM DAN KETAMIN 0,1 MG/KG BB/JAM DENGAN PARASETAMOL 1 GR/8 JAM DAN PETIDIN 0,1 MG/KG BB/JAM SEBAGAI MULTIMODAL ANALGESIA PASCABEDAH SEKSIO SESARIA

Disusun dan diajukan oleh :

FAISAL

Nomor Pokok: P1507210169

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 28 Februari 2013

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

Prof. dr. A. Husni Tanra, PhD, SpAn
KAP-KMN

Ketua

Dr. dr. Muh. Ramli A, SpAn-

Anggota

Ketua Program Studi Biomedik
Pascasarjana

Direktur Program

Universitas Hasanuddin

Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D

Prof. Dr. Ir. Mursalim

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **Faisal**
No.Stambuk : P1507210169
Program Studi : Biomedik / PPDS Terpadu (*Combined Degree*) Fakultas Kedokteran UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 28 Februari 2013

Yang menyatakan

Faisal

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, Tuhan Yang Maha Kuasa, yang telah melimpahkan rahmat, karunia dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini.

Penulisan tesis ini merupakan salah satu persyaratan dan merupakan karya akhir dalam menyelesaikan pendidikan spesialis pada Program Pendidikan Spesialis I (PPDSI) dibagian Anestesiologi, Unit Perawatan Instensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran dan Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (*Combined Degree*) Program Studi Biomedik, Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya, bahwa tesis ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karenanya pada kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih pada Bapak Prof. dr. A. Husni Tantra, PhD, SpAn-KIC-KMN, dan Bapak Dr. dr. Muh Ramli Ahmad, SpAn-KAP-KMN selaku pembimbing tesis yang telah banyak membimbing dengan penuh perhatian dan kesabaran, senantiasa memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penyusunan hingga penelitian ini rampung.

Ucapan terima kasih penulis yang sebesar-besarnya juga kepada Bapak Dr. dr. Syafri K Arif, SpAn-KIC-KAKV, dr. Syafruddin Gaus, PhD, SpAN-KMN dan Dr. dr. Burhanuddin Bahar, Ms ditengah kesibukannya masih menyempatkan diri membantu penulis.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Ketua Bagian, Ketua Program Studi, dan seluruh staff pengajar di Bagian Anestesiologi, Unit Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri FK UNHAS. Rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya penulis haturkan atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan selama ini, kiranya dapat menjadi bekal hidup dalam mengabdikan ilmu saya di kemudian hari.
2. Ketua Konsentrasi, Ketua Program Studi Biomedik, beserta seluruh staff pengajar pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (*Combined degree*) Program Biomedik Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin atas bimbingannya selama penulis menjalani pendidikan.
3. Direktur dan staf RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas segala bantuan fasilitas dan kerjasama yang diberikan selama penulis mengikuti pendidikan.
4. Semua Teman sejawat peserta *Combined Degree* dan Teman sejawat PPDS-1 Anestesiologi, Unit Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri FK UNHAS atas bantuan dan kerja samanya selama ini.
5. Para penata anestesi dan perawat ICU serta semua paramedis di Bagian Anestesiologi, Unit Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.

6. Istri saya tercinta dr. Amirah M dan ananda Naura AR Faisal yang selalu dengan penuh kesabaran dan pengertian mendampingi saya dalam mengikuti pendidikan.
7. Ibunda tercinta Hj. Nurmin yang tidak henti-hentinya selalu mendoakan dan memberi dukungan, tanpanya penulis tak akan mampu menyelesaikan pendidikan dengan baik.
8. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu penulis secara langsung maupun tidak dalam menyelesaikan tesis ini.

Akhirnya penulis berharap semoga tesis ini dapat berguna bagi perkembangan Ilmu anestesi dimasa yang akan datang. Tidak lupa penulis juga mohon maaf bilamana ada hal-hal yang kurang berkenan dalam penulisan tesis ini, karena penulis menyadari sepenuhnya tesis ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 28 Februari 2013

Faisal

DAFTAR ISI

PRAKATA	iv
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
ABSTRAK	xiv
<i>ABSTRACT</i>	xv
I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	8
1.3. Tujuan Penelitian	8
1.4. Hipotesis	9
1.5. Manfaat Penelitian	10
II. Tinjauan Pustaka	11
2.1. Nyeri Pascabedah	11
2.1.1. Mekanisme Nyeri Akut Pascabedah	14
2.1.2. Sensitisasi Perifer	19
2.1.3. Sensitisasi Sentral	22
2.2. Multimodal Analgesia	23
2.3. Farmakologi	26
2.3.1. Parasetamol	26
2.3.2. Ketamin	30
2.3.3. Petidin	32
2.3.4. Morfin	36
2.4. <i>Numerical Rating Scale</i>	37
III. Kerangka Konsep	41
IV. Metodologi Penelitian	42

4.1. Desain Penelitian	42
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian	42
4.3. Populasi dan Sampel Penelitian	43
4.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	43
4.5. Perkiraan Besar Sampel	43
4.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	44
4.7. Izin Penelitian dan Etical Clearence	45
4.8. Cara Kerja	45
4.8.1. Alokasi Subyek	45
4.8.2. Cara Penelitian	46
4.9. Alur Penelitian	49
4.10. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel Penelitian	51
4.11. Definisi Operasional	52
4.12. Kriteria Obyektif	54
V. Hasil Penelitian	58
5.1. Analisis Karakteristik Sampel	58
5.2. Analisis Intensitas Nyeri Pascabedah	60
5.3. Analisis Perubahan Tekanan Arteri Rerata, Laju jantung	63
5.4. Analisis Kebutuhan Analgetik Tambahan (morfin)	66
5.5. Analisis Efek Samping	69
VI. Pembahasan	70
VII. Kesimpulan dan Saran	75
Daftar Pustaka	77

DAFTAR TABEL

nomor		Halaman
1.	Karakteristik sampel	59
2.	Intesitas nyeri pascabedah	61
3.	Perubahan tekanan arteri rerata	64
4.	Perubahan laju jantung	65
5.	Perubahan laju napas	66
6.	Jumlah analgetik tambahan morfin 24 jam	67
7.	Jumlah Penderita yang mengalami efek samping	69

DAFTAR GAMBAR

nomor	Halaman
1. Inflammatory soup	20
2. Sensitisasi Perifer	21
3. Sensitisasi Sentral	23
4. Nosiseptif dan Multimodal Analgesia	26
5. Reseptor NMDA	32
6. Mekanisme penghambatan opioid terhadap pelepasan neurotransmitter	35
7. Lokasi dari reseptor opioid pada tiga level <i>pain pathway</i>	37
8. <i>Numerical Rating Scale</i>	38
9. Kerangka Teori	40
10. Kerangka Konsep	41
11. Alur Penelitian	49
12. Grafik intensitas nyeri istirahat	62
13. Grafik intensitas nyeri bergerak	63
14. Grafik perubahan tekanan arteri rerata	64
15. Grafik perubahan laju jantung	65
16. Grafik perubahan laju napas	66
17. Grafik proporsi pasien yang mendapat <i>rescue analgesia</i>	68

DAFTAR LAMPIRAN

nomor		halaman
1.	Persetujuan mengikuti penelitian	81
2.	Lembar pengamatan	82
3.	<i>Advers event form</i>	84
4.	Contoh surat ke dokter primer	85
5.	Ethical Clearance	86

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan keterangan
ATP	Adenosin Tri Phosfat
AINS	Anti Inflamasi Non Steroid
AMPA	α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate
ASA PS	American Society Anesthesiologist Phisical Status
BB	Berat Badan
Ca ⁺	Calcium
COX-2	Cyclooxygenase- 2
Da	Dalton
DOP	Delta Opioid Receptor
μ g, mg, kg	Microgram, milligram, kilogram
G	Gauge
GCPR	Guanine (G) Protein-Coupled Receptor
Glu	Glutamate
H ⁺	Hidrogen
5 HT	5-hydroxytryptamine
K ⁺	Kalium
KOP	Kappa Opioid Receptor
IM	Intra Muskular
IV	Intra Vena
IASP	International Association for the Study of Pain
LLD	Left Lateral decubitus
MOP	Mu Opioid Receptor

Na ⁺	Natrium
NK	Neurokinin
NMDA	N-methyl-D-Aspartic Acid
NSAIDs	Non Steroid Anti Inflamasi Drugs
NOP	Nociceptin Opioid Receptor
AINS	NonSteroidAnti InflamasiDrugs
NS	Normal Salin/ Neuron specific
NRS	Numeric Rating Scale
ORL1	Orphan Opioid Like Reseptor
PONV	Post Operatif Nausea and Vomiting
PACU	Post anesthesia Care Unit
PCA	Patient Control analgesia
PG	Prostaglandin
PGE2	Prostaglandin E2
PGE2EP1	Prostaglandin E2 subtype EP1
RSIA	Rumah Sakit Ibu dan Anak
S.C.	Seksio Caesaria
SC.	Sub Cutaneus
WDR	Wide Dinamic Range

Abstrak

Nyeri pascabedah seksio sessaria masih menjadi masalah oleh karena masih tingginya angka nyeri sedang-berat dan akan berpengaruh terhadap ibu dan pengasuhan bayi. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efek ketamin 0,1mg/kgBB/jam dengan petidin 0,1 mg/kgBB/jam sebagai kombinasi terhadap parasetamol 1gr/8 jam sebagai multimodal analgesia pascabedah seksio sesaria. Dilakukan penelitian eksperimental secara acak tersamar tunggal terhadap 60 pasien hamil dengan status fisik (ASA PS) I-II yang akan menjalani persalinan seksio sessaria dengan anestesi spinal. Subyek penelitian dibagi dalam dua kelompok perlakuan yang masing-masing ketamin 0,1 mg/kgBB/jam perinfus (n=30) atau petidin 0,1 mg/kgBB/ jam perinfus (n=30) sebagai analgesia pascabedah yang dikombinasikan dengan parasetamol tablet oral 1 gr/8 jam peroral. Penilaian terhadap nyeri dengan NRS selama 24 jam pengamatan. Perubahan tekanan arteri rerata, laju jantung, efek samping dan kebutuhan analgesia tambahan dicatat. Data diolah dan dianalisa dengan uji statistik menggunakan uji t dan chi-square dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$. Hasil penelitian menunjukkan sebaran nyeri sedang-berat pada saat istirahat hanya sekitar 10% dengan kebutuhan analgesia tambahan (morfin) yang cukup rendah. Perubahan tekanan arteri rerata dan laju jantung dan efek samping minimal. Secara statistik Tidak terdapat perbedaan yang bermakna dari kedua kelompok perlakuan. Disimpulkan bahwa tidak perbedaan efek dari pemberian kombinasi parasetamol tablet oral 1 gr/8 jam dan ketamin 0,1 mg/kgBB/jam dengan kombinasi parasetamol tablet oral 1 gr/8 jam dan petidin 0,1 mg/kgBB/jam, serta memiliki efek yang baik dalam menurunkan nyeri pascabedah seksio sesaria

Kata kunci : Parasetamol, ketamin, petidin, seksio sesaria, nyeri pascabedah

Abstract:

Pain after cesarean still a problem because of the high number of moderate to severe pain and will affect maternal and infant care. This research aimed to compare the effects of ketamine 0.1 mg/kgBW/hr and pethidine 0.1 mg/kgBW/ hr as the combination of the acetaminophen 1 gr/8 hrs as the multimodal analgesia of the post section cesarean surgery. This was an experimental study single-blind random sampling on 60 pregnant patients with the physical status of I-II who underwent the cesarean section with the spinal anesthesia. The research subjects were divided into two treatment groups, i.e. ketamine 0.1 mg/kgBW/hr per infusion (n = 30) or pethidine 0.1 mg / kg / hr per infusion (n = 30) as the post surgery analgesia which was combined with tablet oral paracetamol 1 gram/8 hours per oral. The assessment of pain with NRS was carried out for 24 hours of observation. The change in mean arterial pressure and heart rate, side effects and additional analgesic necessity (morphine) were recorded. The data were processed and analyzed by the statistic test using t-test and chi-square test with the significance level of $p < 0.05$. The research results indicates that the number of moderate and severe pain at rest about 10%, and additional analgesic necessity is minimal. The changes of the blood pressure, the heart rate, and side effects are minimal or absent. Statistically they are not significantly different ($p > 0.05$). The conclusion is there's no difference from the combination of tablet oral paracetamol 1 gr/8 hrs with ketamine infusion 0,1mgkgbw/hr and paracetamo tablet oral 1gr/8 hrs with pethidine 0,1 mg/kgbw/hr and they has a good effect in reducing postoperative pain cesarean section

Keywords: Paracetamol, ketamine, pethidine, cesarean section, postoperative pain

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Penangan nyeri pascabedah seksio sesaria memerlukan perhatian tersendiri oleh karena harus mempertimbangkan dua faktor, yakni ibu dan bayinya. Penanganan nyeri akut yang efektif akan memperbaiki mobilitas ibu sehingga mengurangi resiko tromboemboli yang meningkat selama kehamilan, juga memungkinkan ibu menyusui dan merawat bayinya. Nyeri akut akibat pembedahan akan memberi dampak luas pada pasien seperti gangguan kardiovaskuler, respirasi, sistem endokrin, keterbatasan dalam merawat bayi yang penting di masa awal persalinan, bahkan dapat berkembang menjadi nyeri kronik yang juga berdampak terhadap gangguan fungsi sosial. Penanganan nyeri akut pascabedah yang efektif diperlukan agar dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas, memperpendek lama tinggal di rumah sakit dan masa penyembuhan pasien pascabedah, dan memperbaiki fungsi sosial ibu terutama dalam merawat bayinya serta mencegah terjadinya nyeri kronik (Voscopous & Lema, 2010).

Meskipun pengetahuan tentang penanganan nyeri akut pascabedah mengalami kemajuan yang sangat pesat, tetapi dari hasil penelitian Apfelbaum dkk (2003) pada 250 pasien di Amerika Serikat yang

menjalani pembedahan, terdapat sekitar 80% pasien mengalami nyeri akut pascabedah. Beauregard dkk melaporkan bahwa 40% pasien mengalami nyeri sedang hingga berat selama 24 jam pertama setelah operasi (Apfelbaun et al., 2003).

Hal yang sama dilaporkan oleh Sommers dkk (2008), bahwa prevalensi nyeri pascabedah di University Hospital Maastricht Belanda pada 1490 pasien pascabedah yang menerima penatalaksanaan nyeri sesuai standar protokol, hasilnya adalah 41% mengalami nyeri sedang dan berat pada hari 1-4. Prevalensi nyeri pascabedah abdominal kelompok nyeri sedang dan berat pada hari 0-1 adalah 30-55%. Prevalensi nyeri pascabedah ekstremitas kelompok nyeri sedang dan berat pada hari 1-4 adalah 20-71% dan 30-64% pada operasi tulang belakang (Sommers et al., 2008).

Penelitian untuk mendapatkan obat analgesik yang ideal masih terus berlanjut, dimana diharapkan adanya obat atau kombinasi obat yang mempunyai analgesia kuat dengan efikasi yang tinggi dan efek samping yang sedikit. Konsep multimodal analgesia telah diperkenalkan lebih dari satu dekade yang lalu, untuk mencapai analgesia yang adekuat dengan menggunakan beberapa jenis analgetik yang berbeda, sehingga kebutuhan penambahan dosis analgetik dan efek samping menurun. Sekarang ini *the American Society of Anesthesiology Task Force on Acute Pain Management* dan *the Agency for Health Care research and Quality*

menganjurkan penggunaan pendekatan multimodal analgesia dalam penanganan nyeri akut (Ashburn et al., 2004).

Parasetamol merupakan obat analgesik antipiretik yang bekerja secara sentral, bukan golongan opioid ataupun AINS, dapat diberikan peroral, intravena, maupun rektal. Dalam beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian paracetamol sebagai analgesia pasca bedah, baik diberikan secara tunggal ataupun kombinasi memperlihatkan efek yang sangat baik dengan efek samping yang sangat minimal. Parasetamol atau sering disebut *acetaminophen* merupakan obat yang sangat murah, terdapat diseluruh wilayah Indonesia dengan rentang dosis yang sangat besar dan efek samping yang hampir tidak ada. Dengan demikian parasetamol menjadi salah satu agen terpilih penatalaksanaan nyeri pasca bedah (Smith, 2009). Hal yang sama dengan Christopher dkk (1997) mendapatkan bahwa parasetamol lebih efektif dalam manajemen nyeri pasca bedah setelah membandingkan antara parasetamol dengan kodein dan ibuprofen pada operasi tonsilektomi usia muda. Sejalan dengan Varrassi dkk (1999) mendapatkan efikasi analgesia yang sama antara proparasetamol 2 gram dengan ketorolac 30 mg yang dikombinasi morfin PCA pada pasien pasca operasi gynekologik. Demikian pula dengan Koppert dkk (2006) memperlihatkan bahwa tidak perbedaan yang bermakna terhadap fungsi ginjal setelah membandingkan efek parasetamol dan parecoxib dengan kontrol plasebo terhadap fungsi ginjal pada pasien geriatrik yang menjalani pembedahan ortopedik. Dan

diperkuat oleh Maund dkk (2011) dengan *mixed treatment comparison (MTC) analysis*, tidak ada perbedaan dalam penurunan konsumsi morfin antara parasetamol, COX selektif dan AINS yang diberikan sebagai ajuvan PCA morfin sebagai multimodal analgesia pasca operasi mayor.

Ketamin merupakan turunan dari *phencyclidine*, mulai ditemukan pada tahun 1965 dan digunakan pertama kali dalam praktek klinik pada tahun 1970. Penggunaan sebagai analgesia pasca bedah dengan dosis rendah atau *subanestesiik dose* (0,1-0,3 mg/kgBB) juga mulai populer dalam beberapa tahun terakhir, baik digunakan secara tunggal (konsentrasi dalam darah 150 ng/ml) ataupun sebagai kombinasi dengan opioid atau agen lainnya. Saat ini telah diketahui bahwa mekanisme kerja ketamin adalah pada reseptor μ spinal, jalur inhibisi desenden, dan yang utama sebagai antagonis reseptor *N-Methyl-D-Aspartate* (NMDA) berikatan secara spesifik terhadap tempat fensiklidin pada saluran ion reseptor NMDA. Reseptor NMDA memainkan peranan penting dalam hipersensitifitas medula spinalis akibat cedera, termasuk akibat pembedahan. sensitisasi sistem saraf sentral ini yang berperan dalam mekanisme nyeri akut ataupun kronik akibat trauma pascabedah (Craven, 2007; Suzuki, 2009).

Suzuki dkk (2006) memperlihatkan bahwa infus dosis rendah ketamin pasca bedah menurunkan secara signifikan nyeri akut pada pasien thorakotomi yang mendapatkan epidural analgesia ropivacain dan morfin. Gurnani dkk (1996) infus dosis rendah ketamin memberikan

analgesia yang lebih bagus dibandingkan intermitten morfin pada trauma muskuloskeletal akut, Bell dkk (2006) infus kontinyus ketamin dosis rendah sampai 48 jam pasca bedah abdomen memperbaiki nyeri dan menurunkan kebutuhan morfin PCA dan menurunkan efek samping mual muntah. demikian pula Zakina dkk (2008) memperlihatkan penurunan skor nyeri, kebutuhan morfin PCA dan efek samping mual muntah dengan penambahan ketamin dosis rendah dibanding plasebo. Sebaliknya Galinski dkk (2007) memperlihatkan adanya *sparing effect* antara ketamin dan morfin pada nyeri trauma yang hebat, namun tidak ada perubahan dalam skor nyeri, Michelet dkk (2007) mendapatkan bahwa penambahan ketamin terhadap morfin PCA pada pasien pasca thorakotomi gagal memperbaiki analgesia, namun memperlihatkan parameter respirasi yang lebih baik pada kelompok ketamin (Macintyre, 2010).

Beberapa penelitian terdahulu telah menunjukkan bahwa blokade reseptor NMDA sebelum atau selama cedera dapat mencegah atau menurunkan perkembangan sensitisasi sentral, blokade reseptor NMDA setelah cedera juga dapat menurunkan atau menghilangkan sensitisasi sentral. Dengan demikian ketamin sebagai antagonis reseptor NMDA dapat digunakan sebagai analgetik untuk nyeri akut atau pun pencegahan terjadinya nyeri kronik. Penggunaan antagonis reseptor NMDA sebagai balans analgesia, memiliki efek potensiasi dengan analgetik yang lain seperti opioid, anestetik lokal, parasetamol atau AINS yang memberi

keuntungan dalam penatalaksanaan nyeri (Suzuki, 2009; macintyre, 2010).

Petidin merupakan salah satu opioid yang umum digunakan sebagai balans analgesia yang cukup efektif pada penanganan nyeri pembedahan ataupun pascabedah, dengan mekanisme penghambatan nyeri melalui ikatan terhadap reseptor opiat pada *presynaps* dan *post-synaps*, ataupun melalui mekanisme *anti-reuptake* serotonin pada presynaps. Oleh karena petidin merupakan obat yang relatif murah dan tersedia banyak di Indonesia, sehingga merupakan agen balans analgesia lazim digunakan dalam penanganan nyeri pascabedah.

Penggunaan opioid tunggal secara sistemik dalam penatalaksanaan nyeri saat ini mulai banyak ditinggalkan oleh karena samping yang kurang menyenangkan seperti depresi napas, mual muntah dan konstipasi yang cenderung membuat dokter jadi takut menggunakannya apabila tidak dalam pengawasan yang ketat. Sehingga pendekatan dengan metode multimodal dalam penanganan nyeri pascabedah adalah cara yang efektif dalam mengurangi efek samping yang timbul dengan efek analgesia yang optimal (Ashburn et al., 2004).

Kula A (dkk) interaksi antara petidin, ketamin dan parasetamol memberikan keuntungan dengan penurunan dosis dan efek samping pada percobaan *tail-flick test* pada hewan coba tikus, sehingga kombinasi dari ketiga obat tersebut diharapkan menjadi pilihan antinosiseptik pada nyeri

akut pada penelitian hewan coba dan uji klinis selanjutnya (Kula et al., 2009).

Untuk alasan tersebut, maka pada penelitian ini, peneliti ingin mendapatkan kombinasi multimodal analgesia yang memiliki efek yang baik dalam penatalaksanaan nyeri pascabedah dengan cara membandingkan efek antara kombinasi Paracetamol tablet oral 1 gr/8 jam IV dan ketamin dosis 0,1 mg/kgBB/jam terhadap kombinasi Parasetamol tablet oral 1 gr/8 jam dan Petidin 0,1 mg/kgBB/jam sebagai multimodal analgesia dalam pengelolaan nyeri pascabedah seksio sesaria.

Berdasarkan sifat-sifat dari obat-obat tersebut diatas, maka dapat diasumsikan dengan mengkombinasi dua obat yang berbeda jenis dan fungsi akan memberikan sinergisme yang baik dalam penatalaksanaan nyeri yang lebih baik dan efisien. Parasetamol yang bekerja secara sentral dan ketamin mampu mencegah baik sensitisasi sentral maupun sensitisasi perifer serta dapat meredam respon inflamasi yang terjadi setelah trauma jaringan akibat pembedahan. Dengan pemilihan dosis parasetamol tablet oral 1 gr/8 jam dan ketamin 0,1 mg/kgBB/jam diharapkan akan menghasilkan analgesia yang efektif, aman dan murah.

Penelitian ini memenuhi syarat kelayakan karena bersifat wajar, menarik dan memungkinkan untuk dilakukan. Data mengenai penanganan nyeri pascabedah dengan menggunakan kombinasi parasetamol tablet oral dan ketamin infus masih kurang.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah efek kombinasi paracetamol tablet oral 1 gr/8 jam dan ketamin infus 0,1 mg/kgBB/jam lebih baik dari pada kombinasi paracetamol tablet oral 1 gr/8 jam dan petidin infus 0,1 mg/kgBB/jam sebagai multimodal analgesia pada pascabedah seksio sesaria?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Membandingkan efek kombinasi parasetamol tablet oral 1 gr/ 8 jam dan ketamin infus 0,1 mg/kgBB/jam dengan kombinasi parasetamol tablet oral 1 gr/8 jam dan petidin infus 0,1 mg/kgBB/jam sebagai multimodal analgesia pada pasien pascabedah seksio sesaria.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Membandingkan intensitas nyeri dengan *Numerical Rating Scale* (NRS) antara kelompok kombinasi paracetamol tablet oral 1 gr/8 jam dan ketamin infus 0,1 mg/kgBB/jam dengan kelompok kombinasi paracetamol tablet oral 1gr/ 8 jam dan Petidin infus 0,1 mg/kgBB/jam dari pasien - pasien pascabedah seksio sesaria.
2. Membandingkan perubahan hemodinamik laju nadi dan tekanan arteri rerata antara kelompok kombinasi parasetamol tablet oral 1 gram/8 jam dan ketamin infus 0,1 mg/kgBB/jam dengan kelompok

kombinasi parasetamol tablet oral 1 gram/8 jam dan petidin infus 0,1 mg/kgBB/jam dari pasien - pasien pascabedah seksio sesaria.

3. Membandingkan kejadian efek samping (mual, muntah, pruritus dan halusinasi) antara kelompok kombinasi parasetamol tablet oral 1 gr/8 jam dan ketamin infus 0,1 mg/kgBB/jam dengan kelompok parasetamol tablet oral 1 gr/8 jam dan petidin infus 0,1 mg/kgBB/jam dari pasien-pasien pascabedah seksio sesaria.
4. Membandingkan jumlah kebutuhan analgetik tambahan (morfin) antara kelompok kombinasi parasetamol tablet oral 1 gr/8 jam dan ketamin infus 0,1 mg/kgBB/jam dengan kelompok kombinasi parasetamol tablet oral 1 gr/8 jam dan petidin infus 0,1 mg/kgBB/jam pada pasien pascabedah seksio sesaria.

1.4. Hipotesis

Adapun hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah bahwa kombinasi parasetamol tablet oral 1 gr/8 jam dan ketamin infus dosis 0,1 mg/kgBB/jam, memiliki efek yang lebih baik dibandingkan dengan kombinasi parasetamol tablet oral 1 gr/8 jam dan petidin infus 0,1 mg/kgBB/jam sebagai multimodal analgesia pada pengelolaan nyeri pascabedah seksio sesaria.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah tentang pengaruh kombinasi parasetamol-ketamin dan kombinasi parasetamol-petidin dalam pengelolaan nyeri akut pascabedah.
2. Dapat menjadi alternatif dalam pengelolaan nyeri akut pascabedah khususnya operasi seksio sesaria untuk mencegah morbiditas, mortalitas dan terjadinya nyeri kronik.
3. Dapat dijadikan referensi untuk penelitian selanjutnya sehubungan dengan multi modal analgesia pada penanganan nyeri akut pascabedah.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Nyeri Pascabedah

Menurut *International Association for the Study of Pain (IASP)*, nyeri didefinisikan sebagai “ suatu pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan kerusakan jaringan yang nyata atau berpotensi rusak atau tergambar sebagai adanya kerusakan itu. Dengan demikian nyeri merupakan pengalaman subyektif yang melibatkan faktor-faktor sensoris, emosional, dan tingkah laku yang berhubungan dengan cedera jaringan yang nyata atau berpotensi untuk itu (Ashburn et al., 2001).

Trauma jaringan akibat pembedahan dan nyeri yang ditimbulkannya menyebabkan respon endokrin yang kemudian berlanjut dengan peningkatan sekresi kortisol, katekolamin, prostaglandin dan hormon stress lainnya. Peningkatan hormon stress tersebut akan memacu timbulnya respon simpatis berupa takikardi, hipertensi, penurunan aliran darah regional, penurunan respon imunitas, hiperglikemi, lipolisis dan *negative nitrogen balance* dapat terjadi sebagai akibat respon ini dan juga akan disertai dengan perubahan metabolik. Respon stres memegang peranan penting dalam morbiditas dan mortalitas pascabedah (Ashburn et al., 2001).

Segera setelah terjadi kerusakan jaringan, ujung saraf sensorik seketika terpapar oleh sejumlah produk kerusakan sel dan mediator inflamasi yang memicu aktivasi nosiseptif. *Inflammatory soup* ini mencakup prostaglandin (PG), proton H, serotonin, histamin, bradikinin, purin, sitokin, *eicosanoids*, dan neuropeptida yang bekerja pada reseptor spesifik pada saraf sensorik dan juga memiliki interaksi yang penting dalam proses nosiseptif. Pada awal inflamasi, terjadi sensitasi serabut saraf C dan A- δ oleh produk-produk *inflammatory soup* menyebabkan terjadinya sensitisasi, peningkatan aktivitas nosiseptor yang normalnya “tenang” dan perubahan aktivitas *ion channels* dan reseptor membran. Jika inflamasi tidak berkepanjangan, fungsi saraf akan segera kembali normal. Peningkatan intensitas dan durasi, menyebabkan pelepasan *growth factors* dan sitokin oleh sel-sel setempat, monosit, dan sel-sel vaskuler dan akan memasuki badan sel sensorik secara transport aksonal *retrograde*. Hal ini kemudian menimbulkan banyak perubahan pada fungsi neuronal yang teridentifikasi pada tiap subgrup akson perifer. Selain itu pelepasan neurotransmitter prostaglandin akibat trauma jaringan selama pembedahan juga menyebabkan pelepasan substansi P (SP) oleh serabut A- β yang normalnya sangat sedikit bahkan tidak ada, serta peningkatan ekspresi reseptor α_2 -adrenergik akibat pelepasan norepinefrin (NE) melalui jalur simpatis (Byres & Bonica, 2001).

Pembedahan merupakan suatu peristiwa yang bersifat bifasik terhadap tubuh yang berimplikasi pada pengelolaan nyeri. Pertama,

selama pembedahan berlangsung, terjadi kerusakan jaringan tubuh yang menghasilkan suatu stimulus noxius akibat pelepasan ion H, K dan prostaglandin serta pelepasan Bradikinin akibat kerusakan pembuluh darah. Kedua, pascabedah, terjadi respon inflamasi pada jaringan tersebut yang bertanggung jawab terhadap munculnya stimulus noxius. Kedua proses yang terjadi ini, selama dan pascabedah akan mengakibatkan sensitisasi susunan saraf sensorik. Pada tingkat perifer, terjadi penurunan nilai ambang reseptor nyeri (nosiseptor) yang disebut sebagai sensitasi perifer, sedangkan pada tingkat sentral terjadi peningkatan eksitabilitas neuron spinal yang terlihat dalam transmisi nyeri atau sering disebut sebagai sensitasi sentral. Akibat perubahan sensitisasi ini, secara patofisiologi nyeri pascabedah ditandai dengan gejala hiperalgesia artinya suatu stimulus noxius lemah yang normal menyebabkan nyeri ringan namun kini dirasakan sebagai nyeri hebat, allodinia artinya suatu stimulus lemah yang normal tidak menyebabkan nyeri kini terasa nyeri dan *prolonged pain* artinya nyeri menetap walaupun stimulus sudah dihentikan. Sehingga untuk mengatasi nyeri dengan baik, harus dicegah terjadinya sensitisasi perifer maupun sensitisasi sentral (Cousins, 2005).

Sensitisasi nyeri pascabedah selain akan membuat penderitaan akibat nyeri yang dirasakan oleh penderita juga merupakan sumber stress pascabedah akibat aktivasi saraf otonom simpatis dengan segala akibat yang ditimbulkan pada gilirannya akan meningkatkan morbiditas dan

mortalitas. Oleh karena itu pengelolaan nyeri pascabedah ditujukan pada pencegahan atau meminimalkan terjadinya kedua proses tersebut (Byers & Bonica, 2001; Cousins, 2005).

2.1.1. Mekanisme Nyeri Akut Pascabedah

Nyeri akut pascabedah adalah terjadi akibat kerusakan jaringan yang nyata (*actual tissue damage*) akibat trauma pembedahan. Antara lainnya stimulus noxious sampai dengan adanya proses persepsi nyeri di thalamus, Terdapat 4 rangkaian proses elektrofisiologis (Morgan et al., 2006):

1. Proses transduksi, merupakan proses pengubahan rangsang nyeri menjadi suatu aktifitas listrik yang akan diterima di ujung saraf. Rangsang ini dapat berupa rangsang fisik (tekanan), suhu, atau kimia. Sebagai mediator noxious perifer di sini bisa karena bahan yang dilepaskan dari sel-sel yang rusak selama perlukaan, ataupun sebagai akibat reaksi humoral dan neural karena perlukaan. Kerusakan selular pada kulit, fascia, otot, tulang dan ligamentum mengakibatkan dilepasnya ion hidrogen (H^+) dan kalium (K^+) serta asam arakidonat (AA) sebagai akibat lisis dari membrane sel. Penumpukan asam arakidonat memicu pengeluaran enzim COX-2 yang akan mengubah asam arakidonat menjadi PGE₂, PGG₂, dan PGH₂. PGE₂ dan mediator yang lain ini akan menyebabkan sensitisasi saraf perifer (Kleinman & Mikhail, 2006).

2. Proses transmisi, merupakan penyaluran isyarat listrik yang terjadi pada proses transduksi melalui serabut A- δ bermielin dan serabut C tak bermielin dari perifer ke medulla spinalis. Proses ini dapat dihambat oleh anestetik lokal (Kleinman & Mikhail, 2006; Vadivelu et al., 2009).

Saraf sensorik aferen primer dikelompokkan menurut karakteristik anatomi dan elektrofisiologi. Serabut A β , merupakan serabut bermielin, berdiameter besar, dengan konduksi yang cepat. Saraf ini secara khusus mengirimkan informasi non nosisepsi. Nosiseptor aferen primer adalah cabang terminal serabut A delta dan C di mana badan sel bertempat di ganglia dorsalis. Pada proses transmisi impuls nosxious dari nosiseptor primer diteruskan ke sel di dalam kornu dorsalis medulla spinalis. Serabut saraf A delta dan serabut saraf C memiliki proyeksi di distal yang dikenal sebagai ujung nosiseptif, sedangkan ujung proksimalnya akan masuk ke dalam kornu dorsalis medulla spinalis dan bersinaps dengan *second-order neuron* yang berlokasi dominan dalam lamina II (*substansia gelatinosa*) dan dalam lamina V (*nucleus proprius*) (Morgan et al., 2006).

Neuron kornu dorsalis terdiri atas *first-order neuron* yang merupakan akhir dari serabut aferen pertama (presinaptik) dan *second order neuron* yang menerima rangsang dari neuron pertama (pascasinaptik). Proses modulasi nyeri diperankan oleh

second order neuron ini, yang memfasilitasi atau menghambat masuknya suatu rangsang noksius. *Second-order neuron* terdiri atas dua jenis, yaitu (Morgan et al., 2006):

- a. *Nociceptive-specific neuron (NS)* yang berlokasi dalam lamina I dan bereaksi terhadap rangsang dari serabut saraf A delta dan serabut saraf C.
- b. *Wide-dynamic range neuron (WDR)* yang berlokasi dalam lamina V dan bereaksi terhadap rangsang noksius ataupun rangsang non noksius, dan yang menyebabkan menurunnya *respon threshold* serta meningkatnya *receptive field*, sehingga terjadi peningkatan sinyal transmisi ke otak dan terjadi persepsi nyeri. Perubahan ini terjadi karena perubahan pada kornu dorsalis sebagai akibat kerusakan jaringan serta proses inflamasi, dan disebut sensitisasi sentral.

Sensitisasi sentral ini akan menyebabkan neuron-neuron menjadi lebih sensitive terhadap rangsang lain dan menimbulkan gejala-gejala hiperalgesia dan alodinia (Kleinman et al., 2006).

Hal ini menunjukkan bahwa susunan saraf pusat tidak bersifat kaku, tetapi bersifat seperti plastik (plastisitas) yang dapat berubah sifatnya karena ada kerusakan jaringan atau inflamasi. Stimulus dengan frekuensi rendah menghasilkan reaksi dari neuron *wide Dynamic Range (WDR)* berupa transmisi sensoris tidak nyeri, tetapi

stimulus dengan frekuensi yang lebih tinggi akan menghasilkan transmisi sensoris nyeri. Neuron *WDR* ini dihambat oleh sel inhibisi lokal di substansia gelatinosa dan dari sinaptik desendens. Sintesis protein pada fase akut bersama dengan meningkatnya PGE dan NO intra dan ekstraselular berperan pada sensitisasi sentral dan plastisitas neural serta melakukan fasilitasi transmisi nyeri (Morgan et al., 2006).

3. Proses Modulasi, adalah proses interaksi antara sistem analgetik endogen yang dihasilkan oleh tubuh dengan isyarat nyeri yang masuk di medulla spinalis. Analgetik endogen (enkefalin, endorfin, serotonin) dapat menahan impuls nyeri pada kornu posterior medulla spinalis. Kornu posterior sebagai pintu dapat terbuka dan tertutup untuk menyalurkan impuls nyeri untuk analgesik endogen tersebut. Proses modulasi ini dipengaruhi oleh pendidikan, motivasi, status emosional dan kultur seseorang (Kleinman & Mikhail, 2006).

Proses modulasi inilah yang menyebabkan persepsi nyeri menjadi sangat subyektif orang per orang dan sangat ditentukan oleh makna atau arti suatu impuls nyeri (Morgan et al., 2006).

Proses modulasi dinyatakan sebagai mekanisme hambatan (inhibisi) terhadap nyeri di dalam kornu dorsalis medulla spinalis dan di tingkat lebih tinggi di *brain stem* dan *mid brain*. Di medulla spinalis mekanisme inhibisi terhadap transmisi nyeri terjadi pada

sinaps pertama antara aferen noksius primer dan sel-sel WDR dan NS dari *second order*, dengan demikian mengurangi penghantaran spinotalamus dari impuls noksius. Modulasi spinal dimediasi oleh kerja inhibisi dari senyawa endogen yang mempunyai efek analgetik, yang dilepaskan dari interneuron spinal dan dari ujung terminal akson yang mempunyai sifat inhibisi yang turun (*desendens*) dari *central gray locus ceruleus* dan dari supraspinal yang lain. Analgesik endogen itu adalah *enkephalin* (ENK), *norepinephrine* (NE), dan *gamma aminobutyric acid* (GABA). Analgesik endogen ini akan mengaktifkan reseptor opioid, alfa adrenergik, dan reseptor yang lain, yang bekerja melakukan inhibisi terhadap pelepasan glutamate dari aferen nosiseptif primer atau mengurangi reaksi pasca sinaptik dari neuron *second order* NS atau WDR. Proses modulasi adalah proses interaksi antara mediator yang menyebabkan eksitasi dan efek inhibisi dari analgesik endogen (Kleinman & Mikhail, 2006).

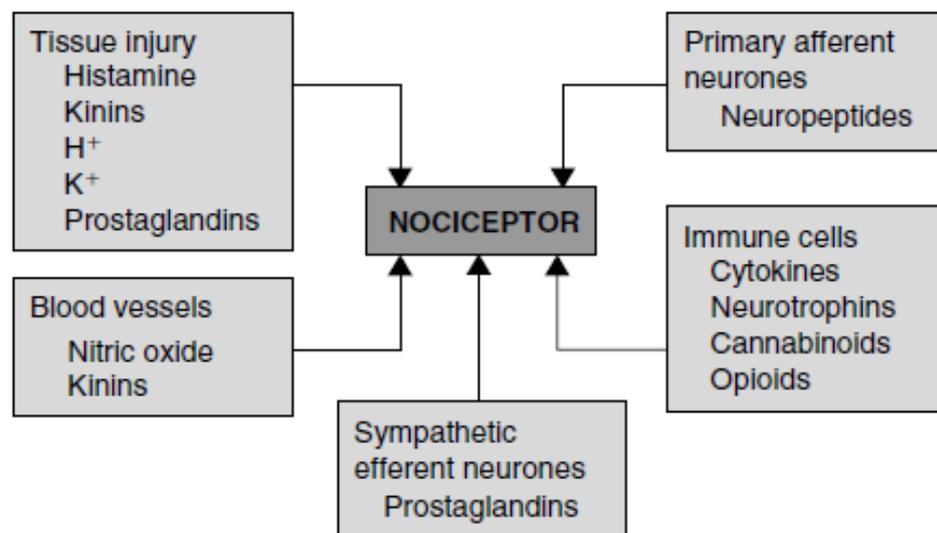
4. Persepsi, hasil akhir dari interaksi yang kompleks dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang pada akhirnya menghasilkan suatu proses subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri. Serabut aferen nosisepsi dari *second order neuron* mempunyai badan sel pada kornu dorsalis dari medulla spinalis, yang berfungsi memproyeksi axon ke susunan saraf pusat yang lebih tinggi dan bertanggung jawab terhadap proses informasi

nosisepsi. Seperti yang disebutkan sebelumnya terbanyak serabut ascending menyilang sebelum berjalan ke arah kranial pada traktus spinotalamikus. Umumnya saraf pada traktus spinotalamikus adalah *wide dynamic range* atau saraf *high threshold*, berjalan melewati pons, medulla dan otak tengah ke daerah spesifik di thalamus. Dari thalamus informasi aferen dibawa ke korteks somatosensorik. Traktus spinotalamik juga mengirimkan cabang kolateral ke formasio retikular. Impuls yang ditransmisikan melalui traktus ini berperan terhadap perbedaan nyeri dan respon emosi yang ditimbulkan. Formasio retikularis mungkin berperan terhadap peningkatan aspek emosional dari nyeri seperti refleks somatik dan otonomik. Aktivasi dari struktur supraspinal diperantarai oleh EAAs, tapi neurotransmitter-neurotransmitter yang terlibat dalam proses sentral dari informasi nosisepsi masih belum dapat dijelaskan (Katzet & Clarke, 2008; Cousins, 2005).

2.1.2. Sensitisasi Perifer

Kerusakan jaringan akut akibat suatu pembedahan akan menyebabkan rangkaian reaksi-reaksi neurohumoral dideskripsikan oleh Lewis dan disebut "*Triple Response*". Respon klasik tersebut ditandai dengan peningkatan aliran darah (kemerahan), edema jaringan (*wheal*) dan sensitisasi nosiseptor. Lisis sel akibat kerusakan jaringan tadi ditandai dengan terlepasnya potassium intraselluler, ion-ion hidrogen dan pembentukan/pelepasan prostaglandin, bradikinin, glutamat, ATP dan

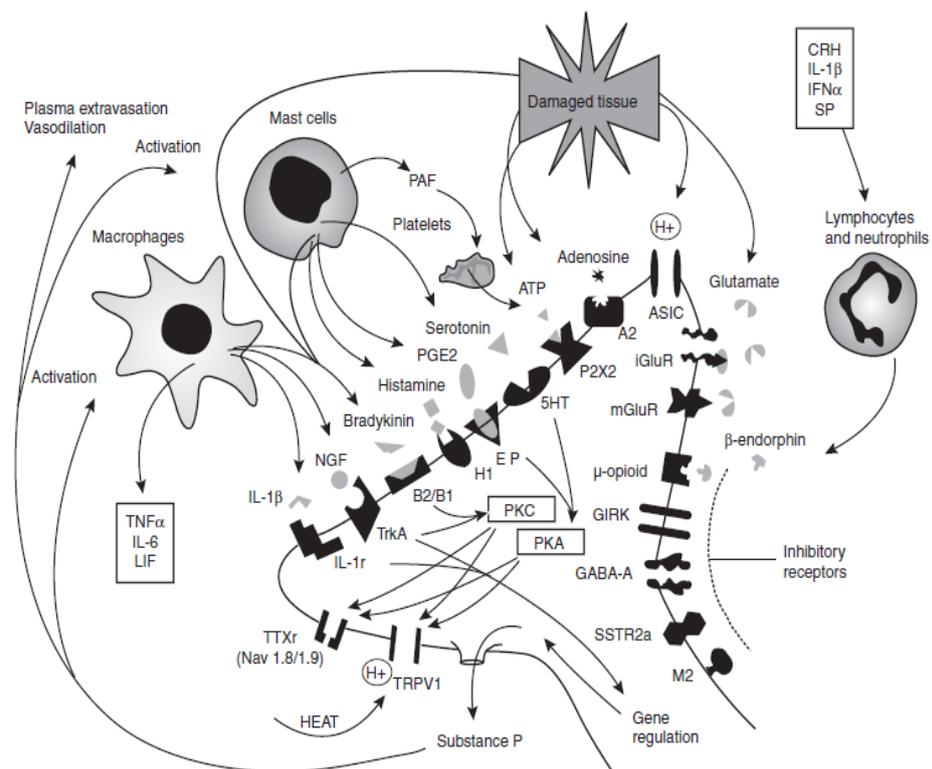
adenosin. Terlepasnya zat-zat tersebut akan menyebabkan pelepasan substansi P dari ujung presinaptik yang akan menginduksi pelepasan mediator inflamasi dari sel mast, makrofag dan limfosit. Mediator kimia seperti IL-1 β , NGF, Bradikinin, histamin, PGE2, serotonin yang disebut sebagai *inflammatory soup* yang akan mensensitasi nosiceptor presinaptik sehingga terjadi depolarisasi ditingkat saraf afferen primer yang disebut sebagai *first order neuron* (Asburn et al., 2001; Katz & Clark, 2008; Maund et al., 2011).



Gambar 1. *Inflammatory soup*. Coniam S, Mendham J. Principle of pain management. New York. Oxford University Press. 2006.

Akibat dari sensitisasi ini menyebabkan rangsang pada serabut C dan A δ yang akan meneruskan impuls ke *cornu dorsalis* dan menyebabkan modulasi yang disebut sebagai *second order neuron*. Peristiwa ini disebut sebagai sensitisasi perifer yang ditandai dengan

meningkatnya respon terhadap stimulasi termal/suhu pada daerah jaringan yang rusak. Dengan kata lain sensitisasi perifer diinduksi oleh adanya perubahan neurohumoral pada daerah jaringan yang rusak maupun sekitarnya. Jika kita ingin menekan fenomena sensitisasi perifer ini, maka dibutuhkan upaya menekan efek mediator kimia tersebut. Upaya demikian merupakan dasar penggunaan obat-obat anti inflamasi non-steroid (AINS) yang merupakan anti enzim siklooksigenase dan penggunaan opiat karena reseptor opiat juga terdapat pada presinaptik (Ashburn et al., 2001; Katz & Clark, 2008).

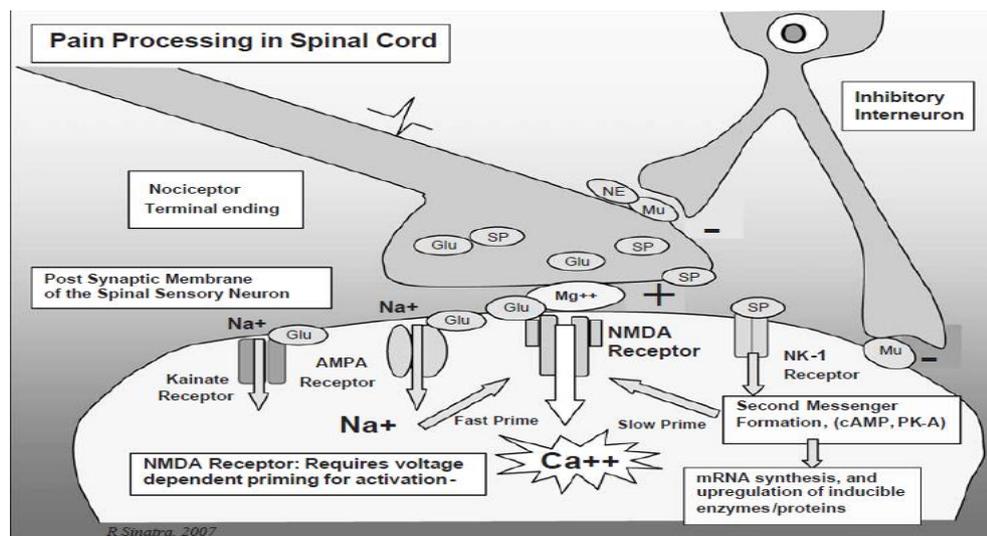


Gambar 2. Sensitisasi Perifer (Raja SN, Dougherty PM. Anatomy and physiology of somatosensory and pain processing. In Benzon HT, Raja SN, Liu SS, Fisman SM, Cohen SP, Hurley RW et al. Essential of pain medicine 3rd edition. Philadelphia. Saunders;2011.p.12

2.1.3. Sensitisasi Sentral

Suatu stimulus noksius yang berkepanjangan sebagai akibat pembedahan/inflamasi, akan mengubah respon saraf pada kornu dorsalis medulla spinalis. Aktivitas sel kornu dorsalis akan meningkat seiring dengan lamanya stimulus tersebut. Neuron kornu dorsalis berperan sangat penting dalam proses transmisi dan modulasi suatu stimulus noksius. Neuron kornu dorsalis terdiri atas *first-order neuron* yang merupakan akhir dari serabut aferen pertama dan *second-order neuron* sebagai neuron penerima dari neuron pertama. *Second-order neuron*-lah yang memainkan peran modulasi yang dapat memfasilitasi atau menghambat suatu stimulus noksius. Nosisseptif *second-order neuron* di kornu dorsalis terdiri atas dua jenis, yakni pertama, *nociceptive-specific neuron* (NS) yang secara eksklusif responsif terhadap impuls dari serabut A δ dan serabut C. Neuron kedua disebut *wide-dynamic range neuron* (WDR) yang responsif terhadap baik stimulus noksius maupun stimulus non-noksius yang menyebabkan menurunnya *respon treshold* serta meningkatnya *reseptive field*, sehingga terjadi peningkatan signal transmisi ke otak menyebabkan meningkatnya persepsi nyeri. Perubahan-perubahan ini diyakini sebagai akibat terjadinya perubahan pada kornu dorsalis menyusul suatu kerusakan jaringan/inflamasi. Perubahan ini disebut sebagai sensitisasi sentral atau wind up. "*Wind-up*" ini dapat menyebabkan neuron-neuron tersebut menjadi lebih sensitif terhadap stimulus lain dan menjadi bagian dari sensitisasi sentral. Ini menunjukkan

bahwa susunan saraf pusat tidak bisa diibaratkan sebagai “*hard wired*” yang kaku tetapi seperti plastik, artinya dapat berubah sifatnya akibat adanya kerusakan jaringan atau inflamasi (Ashburnet al., 2001; Katz & Clark, 2008).



Gambar 3. Sensitisasi Sentral. Vadivelu N, Whitney CJ, Sinatra RS. Pain Pathways and Acute pain processing. In: Sinatra RS, Casasola OA, Ginsberg B, Viscusi ER editors. Acute Pain Management. Cambridge. Cambridge University Press; 2009.p.23

2.2. Multi Modal Analgesia

Nyeri pascabedah harus mendapatkan pengelolaan nyeri yang optimal untuk memberikan kenyamanan subjektif terhadap penderita, mencegah transmisi aferen nyeri yang dipicu oleh trauma, menumpulkan refleks otonomik dan somatik terhadap nyeri. Dengan demikian, maka pasien dapat dengan mudah untuk bernafas, batuk, dan bergerak sehingga proses pemulihan fungsi meningkat. Yang selanjutnya, efek-efek tersebut meningkatkan luaran pascabedah secara keseluruhan. Atas dasar teori perjalanan nyeri tersebut maka prinsip dasar penatalaksanaan

nyeri pascabedah (akut) harus ditujukan untuk mencegah terjadinya sensitisasi perifer dan sentral melalui keempat proses perjalanan nyeri tersebut (Buvanendran & Kroin, 2009).

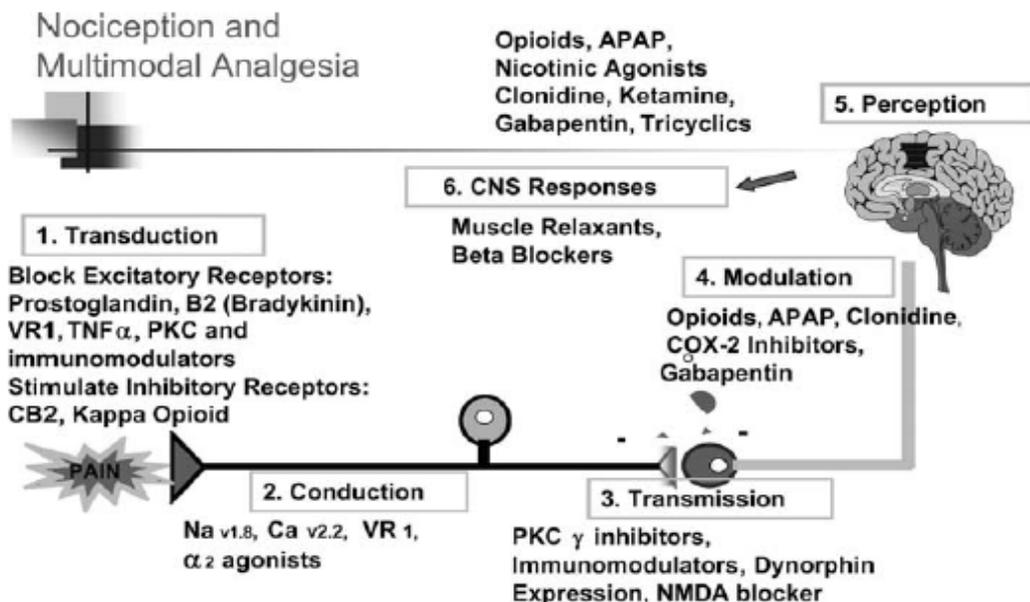
Konsep multimodal analgesia telah diperkenalkan lebih dari satu dekade yang lalu sebagai suatu tehnik untuk meningkatkan efek analgesia dan mengurangi insiden yang tidak diharapkan terkait dengan penggunaan opioid. Strategi ini menitik beratkan tercapainya analgesia yang optimal dengan cara penggunaan secara simultan kelas atau mode analgesia yang berbeda pada jalur dan reseptor nyeri untuk memberikan kontrol nyeri yang optimal. Hal ini menyebabkan dosis obat individual berkurang dan menurunnya efek yang tidak diharapkan dari obat tertentu yang digunakan pada perioperatif. Penggunaan multimodal analgesia memberi berbagai keuntungan terhadap pasien-pasien post operasi. Pertama, penggunaan agen obat-obatan dengan mekanisme analgesia yang berbeda akan memberikan sinergisme efek yang menghasilkan efikasi yang besar. Kedua, sinergisme antara obat-obat tersebut menyebabkan pemberian dosis yang lebih rendah dari masing-masing obat, sehingga mencegah efek samping yang berkaitan dengan dosis, serta menurunkan penggunaan dosis opioid. Telah banyak penelitian yang menunjukkan dengan penggunaan multimodal analgesia dapat menurunkan insiden yang tidak diharapkan dari obat, mempercepat waktu pemulihan dan waktu rawat inap rumah sakit, serta mengurangi biaya kesehatan. Saat ini *American Society of Anesthesiologist Task Force on*

Acute Pain Management menganjurkan penggunaan analgesia multi modal ini (Buvanendran & Kroin, 2009).

Teristimewa pada pasien pascaoperasi seksio sesaria, penanganan nyeri sangatlah penting, dimana bebas nyeri pada pasien pasca operasi seksio sesaria akan meningkatkan mobilisasi dan rehabilitasi pasien yang lebih dini dan mengurangi resiko tromboemboli yang resikonya meningkat pada saat kehamilan, mempercepat masa rawat, dan akhirnya mengurangi biaya perawatan. Bebas dari rasa nyeri dapat memperbaiki kemampuan dan interaksi ibu untuk memperhatikan bayinya dengan optimal segera pada periode postpartum, serta membantu memperbaiki kondisi bayi oleh karena kemampuan ibu untuk menyusui lebih efektif (Buvanendran & Kroin, 2009).

Multimodal analgesia modern terdiri dari teknik analgesia ataupun penggunaan agen farmakologi yang bekerja dengan potensi analgesia lebih dari satu terhadap mekanisme penghantaran nyeri, misalnya epidural analgesia dengan kombinasi parasetamol atau COX2. Keuntungan dari multimodal analgesia adalah analgesia yang optimal dengan dosis yang minimal sehingga mengurangi efek samping dari obat yang digunakan, seperti penurunan resiko perdarahan, penurunan resiko mual muntah akibat dosis opiat dll. Pemberian opioid secara sistemik, baik intramuskuler maupun intravena dapat mengontrol nyeri pasien, namun terhambat dengan efek samping yang sering muncul akibat pemberian opioid sistemik, demikian pula dengan penggunaan

AINS jangka panjang membuat penerapan multi modal anestesia menjadi pilihan. Modalitas yang sering digunakan adalah parasetamol, NMDA reseptor antagonis, anestesi lokal, alfa 2 agonis dll (Wee et al., 2005).



Gambar 4. Nociception and Multimodal Analgesia. Durkin B, Glass P. The future of acute pain management. In: Sinatra RS, Casasola OA, Ginsberg B, Viscusi ER editors. Acute Pain Management. Cambridge. Cambridge University Press; 2009.p.672.

2.3. Farmakologi

2.3.1. Parasetamol

Parasetamol dikenal juga sebagai acetaminofen dan telah digunakan sebagai obat analgesia lebih dari 30 tahun. Penggunaan yang luas dikarenakan oleh karena rentang dosis yang aman dengan efek samping yang sangat minimal. Tahun 2000 oleh *the Committee on Safety of Medicine*, mempublikasikan bahwa paracetamol adalah obat yang aman digunakan sebagai analgetik termasuk pada pasien asma yang

sebelumnya dianggap bahwa parasetamol kurang efektif. Pemakaian parasetamol pada binatang percobaan dianggap menurunkan level glutathion pada jaringan paru, namun tidak terjadi pada manusia, oleh karena itu aman digunakan termasuk pada pasien asma (Smith, 2009).

Sebagaimana obat yang lain, efektifitas parasetamol telah terbukti namun mekanisme kerja yang belum diketahui, tidak seperti opiat dan AINS, parasetamol tidak memiliki *binding sites endogen* dan tidak menghambat aktivitas siklooksigenasi perifer secara bermakna. Ada peningkatan bukti efek antinosisseptif sentral, dan mekanisme potensial untuk hal ini meliputi inhibisi COX-2 sistem saraf sentral, inhibisi terhadap dugaan siklooksigenasi sentral 'COX-3' yang selektif rentan terhadap parasetamol, modulasi dari aktivasi cannabinoid sistem dan jalur serotonergik descending. Parasetamol juga menurunkan hiperalgesia yang dimediasi oleh *substans P*, dan menghambat pembentukan *nitric oxide* yang merupakan akibat dari aktivasi *substans P* dan stimulasi reseptor *N-methyl D-aspartate*. selain itu parasetamol juga menghambat produksi prostaglandin pada level transkripsi seluler, sehingga memiliki efek siklooksigenasi perifer (Smith, 2009; Davis & Graham, 2005).

Potensi analgesik parasetamol relatif rendah dan kerjanya terkait dengan dosisnya (*dose-related*); terdapat efek '*ceiling*' dimana tidak ada penambahan efek analgesia ataupun antipiretik meskipun dosis ditingkatkan. Dari sifatnya ini, parasetamol dapat digunakan untuk mengobati dan mencegah kebanyakan dari nyeri ringan dan beberapa

nyeri sedang. Pada kombinasi dengan AINS atau opiat lemah seperti kodein, parasetamol dapat dipakai untuk mengobati atau mencegah kebanyakan dari nyeri sedang (Davis & Graham, 2005; Varrassi et al., 1999).

Interaksi dengan sistem neurotransmitter-neurotransmitter, dapat menjelaskan efek analgesik dari parasetamol, meliputi sistem serotonergik, opioidergik, noradrenergik, kolinergik, sistem sintesa *nitric acid*. Parasetamol dapat mengganggu nosisepsi berkaitan dengan aktivasi reseptor NMDA spinal. Efek ini dapat menyebabkan suatu aksi inhibisi pada mekanisme *nitric acid*. Peranan parasetamol dalam menimbulkan antinosisepsi tampaknya diperoleh dari sinergisme antara tingkat perifer, spinal, dan supraspinal. Komponen supraspinal memberikan mekanisme analgesik dari parasetamol yang meliputi *opioid-like* dan serotonergi (Smith, 2009).

Parasetamol tersedia dalam berbagai formulasi seperti tetes, sirup, tablet, suppositoria, dan intravena. Ketersediaan dari parasetamol i.v. akan meningkatkan dan memperluas penggunaan obat ini sebagai komponen dasar dari analgesia multimodal setelah pembedahan. Sediaan intravena memiliki keuntungan dan keamanan dibanding sediaan oral, karena lebih dapat diprediksi konsentrasinya dalam plasma pada periode dini pascabedah. Formulasi intravena *pro-paracetamol* dipecah oleh plasma esterase untuk menghasilkan setengah massa dari obat aktif. Penggunaan parasetamol intravena memberikan beberapa keuntungan

dimana konsentrasi *effect site* yang lebih tinggi yang dicapai di otak dalam waktu singkat yakni sekitar 5 – 1- menit setelah pemberian intravena dan memberikan menghasilkan potensi analgesik yang lebih besar, dimana puncak efek analgesia dicapai dalam waktu 1 jam dengan durasi 4 – 6 jam (Davis & Graham, 2005; Varrassi et al., 1999).

Parasetamol Intravena tersedia dalam bentuk cair 10 mg/mL (50 mL dan 100 mL untuk infus selama 15 menit) yang mengandung manitol, natrium fosfat, *dibasic dihydrate*, *cysteine hydrochloride* 25 mg per 100mL. Parasetamol IV dikontraindikasikan pada kasus-kasus insufisiensi hepatoselluler berat dan gagal hati, dan hati-hati diberikan pada pasien-pasien dengan klirens kreatinin < 30ml/menit, alkoholisme kronik, malnutrisi kronik (cadangan glutathion hepatic rendah) dan dehidrasi. *The British National Formula (BNF)* menganjurkan bahwa dosis maksimum untuk pasien dengan insufisiensi hepatoseluler, kronik malnutrisi, kronik alkoholisme atau dehidrasi adalah maksimal 3 gram per 24 jam. Efek analgesia parasetamol intravena tercapai dengan cepat antara 5–10 menit setelah pemberian dengan efek puncak analgesia dicapai dalam 1 jam dan durasi mencapai 4 - 6 jam. Sedangkan parasetamol oral juga memiliki bioavailabilitas yang baik (63–89%) meski beberapa kasus plasma konsentrasi subterapeutik. Level minimal konsentrasi plasma untuk analgetik dan antipiretik dari parasetamol sekitar 10 mcg/ml atau 66 mmol/L) sehingga level terapeutik umumnya tercapai antara 10 – 20

mcg/ml, sehingga dibutuhkan dosis besar untuk mendapatkan efek analgesia yang optimal (Davis & Graham, 2005).

Sebuah studi kecil membandingkan bioavailabilitas antara pemberian parasetamol intravena dengan oral pada 35 pasien yang menjalani operasi, diberikan 1–2 gr parasetamol tablet oral atau 1–2 gr parasetamol bikarbonat tablet atau 2 gram proparasetamol, memperlihatkan bahwa konsentrasi plasma parasetamol oral lebih lambat dicapai, sekitar 40 menit efek analgesia kesemuanya memperlihatkan efek yang tidak jauh berbeda. Sehingga parasetamol intravena direkomendasikan diberikan pada kondisi dimana jalur oral tidak memungkinkan akibat pembedahan atau puasa, atau dibutuhkan onset yang cepat (Blanshard, 2010).

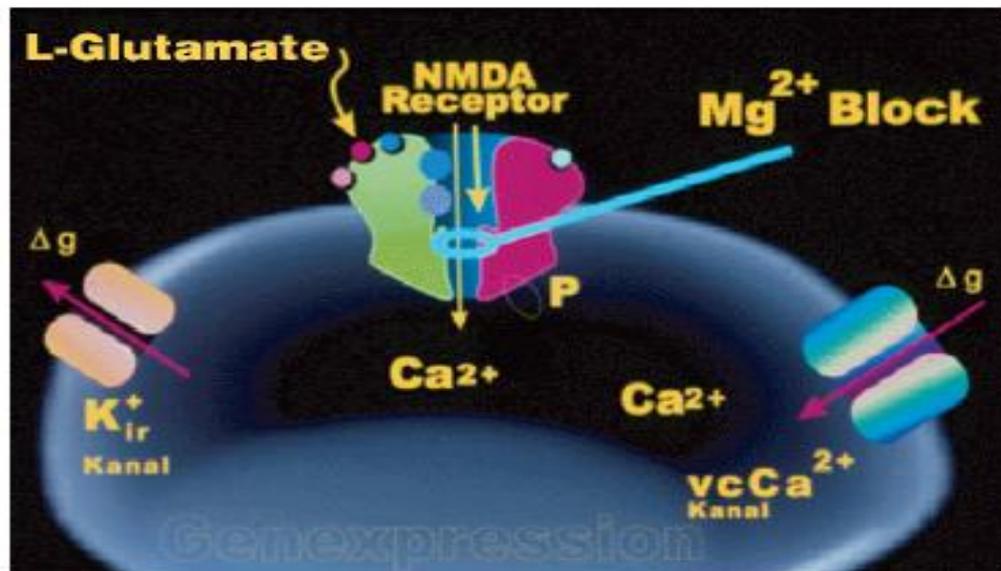
Pemberian parasetamol pada wanita hamil dan menyusui aman menurut FDA, bahwa tidak ada bukti yang membahayakan terhadap perkembangan janin selama kehamilan atau selama masa menyusui (kategori B), dan terlihat adanya peningkatan total parasetamol klerens pada saat persalinan oleh karena peningkatan disproporsi klerens glukoronidasi dan peningkatan proporsi klerens dari parasetamol yang tidak berubah dan klerens oksidatif yang memungkinkan peningkatan limit dosis pada pasien tersebut (Kulo et al., 2012; Briggs et al., 1994).

2.3.2. Ketamin

Ketamin merupakan derivat fensiklidin yang ditemukan pada tahun 1965 dan digunakan untuk pertama kalinya dalam praktek klinik

pada tahun 1970. Ketamin bekerja dengan mengikat secara nonkompetitif pada reseptor NMDA. Ketamin menghambat aktivasi reseptor NMDA melalui glutamat sehingga menurunkan pelepasan glutamat presinaptik yang menyebabkan potensiasi efek neurotransmitter inhibitoris GABA. Ketamin juga berefek pada reseptor opioid mu (μ) dan kappa, dapat menekan produksi neutrofil dan meningkatkan aliran darah serta secara langsung menghambat sitokin sehingga menghasilkan efek analgesik. Ketamin dapat diberikan dalam berbagai rute pemberian oleh karena kelarutan terhadap air dan lemak. Intravena, intramuskuler, oral, rektal, subkutaneus, epidural, transnasal merupakan rute pemberian ketamin yang umum dilakukan (Craven, 2007).

Bioavailabilitas ketamin intravena dapat mencapai 90% dengan efek puncak dicapai dalam 1–5 menit, sedang pada rute oral bioavailabilitas hanya 16 % dengan efek puncak dicapai dalam 15–30 menit. Analgesia kuat dapat dicapai dengan dosis subanestetik, yaitu 0,1-0,5 mg/kgBB intravena. Analgesia diyakini lebih kuat untuk nyeri somatik dibanding nyeri viseral. Efek analgesik ketamin utamanya pada aktivitasnya di talamus dan sistem limbik, yang bertanggung jawab pada interpretasi sinyal nyeri. Sensitisasi medulla spinalis (reseptor NMDA pada kornu posterior) bertanggung jawab terhadap nyeri yang berhubungan dengan sentuhan atau gerakan pada bagian tubuh yang cedera (Byers & Bonica, 2001; Wee et al., 2005).



Gambar 5. Reseptor NMDA. In: Freye E. Opioid in medicines. A comprehensive review on the mode of action and the use of analgetics in different clinical pain stases. Netherland. Springer: 2008. p.41.

2.3.3. Petidin/meperidin

Petidin adalah sintetik opioid pertama yang ditemukan sejak 1932, analgesic petidin bekerja pada reseptor opioid (mirip morfin), yang bekerja secara sentral pada reseptor opioid, dapat diberikan peroral, intravena, maupun intramuskular. Dibandingkan dengan morfin, petidin lebih efektif pada penanganan kolik biliar dan ginjal dengan efek adiktisi yang lebih kecil, disamping sering digunakan juga sebagai anti shivering. Diberbagai negara, seperti Australia, penggunaan petidin mulai dibatasi, namun diIndonesia petidin masih merupakan opiat yang umum digunakan sebagai balans analgesia (Morgan et al., 2006).

Petidin merupakan senyawa piperidine yang mempunyai beberapa sifat yang sama dengan morfin dan opioid sintetik, struktur meperidin sama dengan atropin dan mempunyai sifat anti spasmodik seperti atropin. Potensinya 1/8 sampai 1/10 morfin dengan rumus kimia *etil 1metil 4 fenil piperidin 4 karboksilat*.

Sifat fisikokimia sama dengan obat anestesi lokal dengan berat molekul 247, pKa 8,5 dan koefisien partisi 38,8. Kekuatan analgesia 1/10 morfin, dengan pemberian intramuskuler(im) 100 mg ekuivalent dengan 10 mg morfin. Durasi analgesia sekitar 2-4 jam, dengan onset lebih cepat dibanding morfin 15-30 menit setelah injeksi im dan efek puncak terjadi dalam 45-90 menit, menimbulkan efek analgesia, sedasi dan euforia serta menyebabkan depresi pusat nafas. Efek analgesia menonjol dan pada dosis 50-75 mg im dapat meningkatkan ambang nyeri sampai 50% (Morgan et al., 2006).

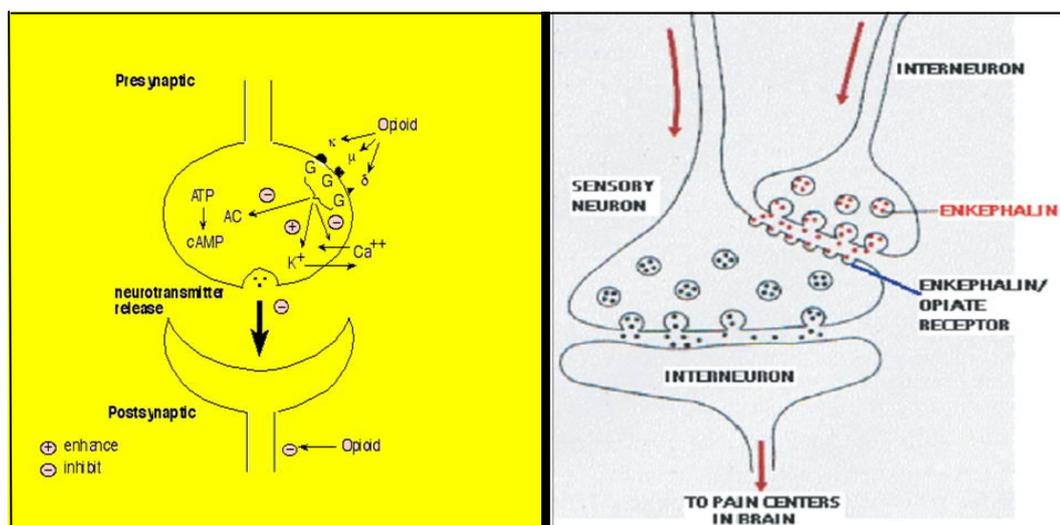
Metabolisme petidin di hati dan kira-kira 90% obat mengalami dimetilasi menjadi normeperidine dan hidrolisa menjadi asam meperidin yang merupakan bentuk metabolit yang non aktif dan mengalami konjugasi serta eliminasi di urine kurang dari 5%. Normoperidin eliminasi half life 15-40 jam dan dapat dideteksi dalam urin untuk waktu yang panjang yaitu 3 hari setelah pemberian pethidin. Normeperidine mempunyai efek toksik dengan manifestasi mioklonus dan kejang untuk pemberian meperidin yang lama khususnya pada pasien dengan gangguan ginjal. Pada pasien yang menyusui, pemberian petidin pasca

persalinan akan terlihat pada air susu sekitar 1,7%-3,5% dari dosis ibu, yang juga dapat berefek pada bayi sehingga membutuhkan monitoring ketat. Efek samping yang mungkin muncul adalah sedasi, sianotik, bradikardia, dan kejang. Karenanya pemberian petidin selama persalinan dan masa menyusui harus hati-hati atau dihindari (Montgomery & Hale, 2006).

Efek samping depresi pernafasan sebanding dengan besarnya dosis obat yang diberikan. Efek utamanya menurunkan ventilasi semenit dan volume tidal dan menurunkan laju pernafasan. Pada dosis yang besar dapat menyebabkan apnea, pasien tetap sadar dan dapat bernafas jika diperintah. Petidin menyebabkan stimulasi pelepasan histamin dan menyebabkan hipotensi orthostatik karena hilangnya refleks sistem saraf simpatis kompensatorik. Laju jantung dapat meningkat, petidin dosis tinggi dapat menurunkan kontraktilitas jantung, volume sekuncup dan peningkatan tekanan pengisian jantung. Efek penggunaan petidin pada gastrointestinal menyebabkan timbulnya mual dan muntah karena efek petidin pada sentral dan perifer. Motilitas usus berkurang dan menimbulkan konstipasi, menurunkan tonus dan amplitude kontraksi ureter dan dapat mengurangi spasme bronkus. Peningkatan tonus otot *sphincter oddi* akan menyebabkan peningkatan tekanan intra biliaris yang menyebabkan nyeri (Morgan et al., 2006).

Mekanisme kerja opioid termasuk petidin pada reseptor opioid berikatan dengan reseptor G-protein dan bekerja sebagai regulator positif

maupun negatif dari transmisi sinaps melalui G-protein yang mengaktivasi protein efektor. Ikatan dengan opioid menstimulasi perubahan GTP menjadi GDP pada kompleks G-protein. Karena sistem efektor adalah *adenylate cyclase* dan cAMP terletak pada permukaan dalam membrane plasma, opioid akan menurunkan cAMP intraseluler dengan menghambat *adenylate cyclase*. Kemudian, terjadi inhibisi pelepasan neurotransmitter nosiseptif seperti substansi P, GABA, dopamine, asetilkolin, dan noradrenalin. Opioid juga menghambat pelepasan vasopressin, somatostatin, insulin dan glukagon. Opioid menutup saluran kalsium tipe-N yang dipengaruhi oleh voltage (OP2-reseptor agonis) dan membuka saluran kalium yang dependen kalsium di bagian dalam (OP3 dan OP1 reseptor agonis). Hal ini menimbulkan hiperpoliarisasi dan penurunan eksitabilitas neuronal (Morgan et al., 2006; Peng & Sandler, 1999).

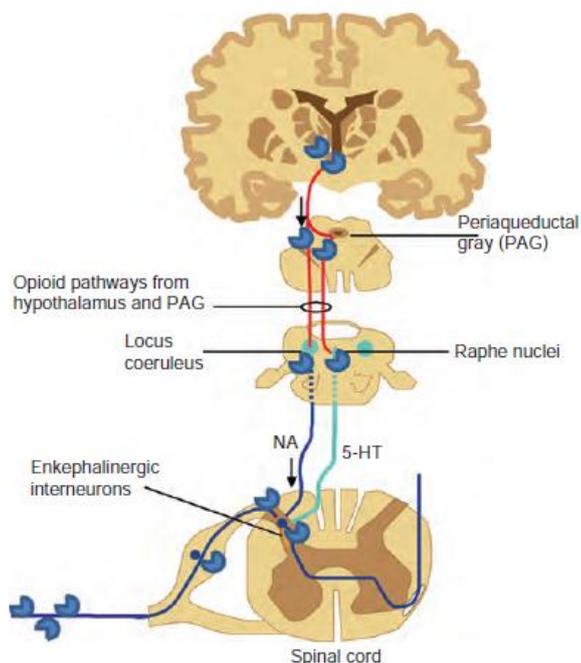


Gambar 6. Mekanisme penghambatan opioid terhadap pelepasan Neurotransmitter. In: Freye E. Opioid in medicines. A comprehensive review on the mode of action and the use of analgetics in different clinical pain stases. Netherland. Springer: 2008. p.106.

2.3.4. Morfin

Morfin merupakan obat opioid yang lazim digunakan sebagai analgesia pascabedah termasuk seksio sesaria, baik sebagai obat tunggal maupun bersama dengan penggunaan obat adjuvan. Istilah opioid berhubungan dengan suatu bagian senyawa yang berasal dari opium. Senyawa ini diklasifikasikan sbb: (1) natural (misalnya: morfin), (2) semisintetis (misalnya: *dihydromorphone*), (3) sintetis (misalnya: fentanyl). Hanya ada tiga opioid natural yang bermakna secara klinis yaitu morfin, codein dan papaverine. Substansi ini berasal dari tanaman poppy dikenal sebagai *Papaver somniferum* (Morgan et al., 2006).

Opioid merupakan analgesik yang efektif terutama untuk nyeri sedang sampai nyeri berat pascabedah. Efek opioid terhadap penghantaran nyeri dimediasi oleh reseptor opioid pada susunan saraf pusat dengan menghambat signal yang berhubungan nyeri. Demikian pula dengan reseptor opioid perifer juga akan memberikan efek analgesia pada manusia. Potensi analgesia dari opioid berkorelasi langsung dengan affinitas terhadap reseptor opioid terhadap masing-masing individu. Persepsi nyeri adalah suatu kompleks transmisi nosisepsi yang berasal dari stimulasi saraf sensoris diperifer, menghasilkan aksi potensial di medulla spinalis dan transmisi sinaps ke daerah supraspinal lainnya. Pemberian sistemik opioid dosis besar menghasilkan aktivasi multiple baik reseptor sentral dan perifer untuk menghasilkan analgesia, tetapi dengan efek samping yang tidak diinginkan (Morgan et al., 2006).



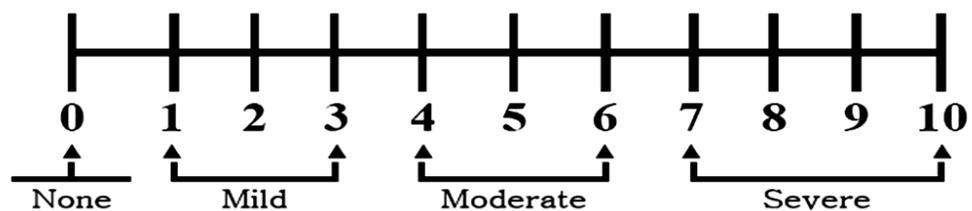
Gambar 7. Lokasi dari reseptor opioid pada tiga level *pain pathway*. Suatu densitas tinggi reseptor opioid terdapat pada hypothalamus, periaqueductal gray, locus coeruleus, kornu dorsalis medulla spinalis, dorsal root ganglia dan peripheral nerve endings saraf sensoris. (Dikutip dari: Schafer M. Essential drugs in anesthetic practice : mekanisme of action of opioids. In: Evers AS, Maze M, Kharasch ED, editors. Anesthetic Pharmacology. Cambridge: Cambridge University Press; 2011. p. 493-508)

2.4. *Numeric Rating Scale*

Skor nyeri sering digunakan untuk menilai adekuasi analgesia pada kajian penelitian. Berdasarkan perubahan pada skor nyeri atau skor nyeri akhir, seorang peneliti dapat menentukan bahwa suatu medikasi atau pengobatan dengan analgetik lebih superior dibandingkan dengan yang lain. *Numeric rating scale (NRS)* adalah salah satu contoh skala nyeri yang digunakan pada kajian penelitian. *NRS* diberikan dengan menanyakan perkiraan intensitas nyeri kepada pasien secara verbal pada skala 0 sampai 10, dengan angka 0 menunjukkan nyeri tidak dirasakan

dan 10 menunjukkan nyeri paling berat yang dibayangkan (Gambar 5). Pada uji klinis dari pasien dengan arthritis rheumatoid atau kanker, menunjukkan bahwa penilaian nyeri dengan *NRS* adalah realistis, mudah bagi pasien untuk dimengerti, dan mudah bagi peneliti untuk menilai. Dibandingkan dengan *VAS*, *NRS* memiliki keuntungan secara klinis sehubungan dengan validitas dan kesederhanaan, dimana *VAS* membutuhkan peralatan khusus dan ketepatan dalam pengukuran. Sementara itu hasil pengukuran tidak menunjukkan kemaknaan secara klinis (Beillin et al., 2003).

Digunakan pada dewasa dan anak-anak (>9 tahun) pada semua kondisi dimana pasien yang dirawat mampu menggunakan angka dalam menilai intensitas nyeri (Beillin et al., 2003; Fletcher et al., 2008).



Gambar 5. *Numeric Rating Scale* dikutip dari : Beillin Y, Hossain S, Bodian CA. Numeric rating scale and labor epidural analgesia. *Anesth Analg*. Fig. 3. *Numeric Rating Scale*.2003.p;945

Instruksi:

1. Pasien diajukan pertanyaan berikut:
 - a. Angka berapa yang akan anda berikan untuk menilai nyeri anda sekarang?
 - b. Angka berapa pada skala diantara 0 sampai 10 yang akan anda berikan?

- c. Pada angka berapa nyeri tersebut berada pada kondisi yang dapat anda terima?
2. Jika penjelasan pada poin pertama tidak cukup untuk pasien, umumnya sangat membantu untuk lebih jauh menjelaskan atau mengajukan konsep *NRS* dengan urutan sebagai berikut:
 - a. 0 = Tidak nyeri
 - b. 1 - 3 = Nyeri ringan
 - c. 4 - 6 = Nyeri sedang
 - d. 7 - 10 = Nyeri berat
3. Tim yang bersifat interdisipliner dengan bekerja sama dengan pasien/keluarga (jika dibutuhkan), dapat menentukan intervensi yang sesuai sebagai respon dari hasil penilaian dengan *NRS*.

KERANGKA TEORI

