

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN MULTIMODAL ANALGESIA UNTUK KONTROL
NYERI DAN MENGUKUR KADAR INFLAMASI MENGGUNAKAN
PARASETAMOL DENGAN IBUPROFEN BERBAGAI DOSIS PADA
PASIEN PASCA BEDAH SEKSIO CAESAREA**

*Comparison of Multimodal Analgesia to pain control and measure inflammation
profile using Paracetamol with Different Ibuprofen Doses in Patients
Undergoing Caesarean Section*

YUDHITYA AFIF NUGRAHA

C113215106



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN-
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

**PERBANDINGAN MULTIMODAL ANALGESIA UNTUK KONTROL NYERI DAN
MENGUKUR KADAR INFLAMASI MENGGUNAKAN PARASETAMOL DENGAN
IBUPROFEN BERBAGAI DOSIS PADA PASIEN PASCA BEDAH SEKSIO
CAESAREA**

Disusun dan diajukan oleh :

dr. Yudhitya Afif Nugraha

Nomor Pokok : C113215106

**Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin**

Pada tanggal 24 Desember 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

dr. Syafruddin Gaus, Ph.D, Sp.An-KMN-KNA
NIP. 196310191996011001

dr. Alamsyah Ambo Ala, Sp.An-KMN
NIP. 196809272000121003

**Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**

Dr. dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An-KMN
NIP. 197410312008011009

Prof. Dr. dr. Haerani Rasjid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001

KATA PENGANTAR

Segala puji dan perasaan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas limpahan Rahmat dan Karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya ilmiah akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Karya tulis ilmiah ini tidak mungkin dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak, karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada pihak-pihak yang telah membimbing, memberi dorongan motivasi dan memberikan bantuan moril dan materil. Mereka yang berjasa tersebut, dengan ungkapan takzim dan rasa hormat penulis kepadanya adalah :

1. dr. Syafruddin Gaus, Ph.D, SpAn-KMN-KNA sebagai Ketua Komisi Penasihat sekaligus Pembimbing Akademik Departemen Ilmu Anestesi dan Ketua Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS, yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
2. dr. Alamsyah Ambo Ala, Sp.An-KMN sebagai Anggota Komisi Penasihat yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
3. dr. Andi Alfian Zainuddin, MS sebagai pembimbing statistik atas bantuan dan bimbingan yang diberikan sejak awal penyusunan proposal hingga penulisan

karya akhir ini selesai.

4. Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN sebagai Ketua Program Studi Anesthesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
5. Seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Anestesi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya penulis haturkan atas bantuan serta bimbingan yang telah diberikan selama ini.
6. Rektor Universitas Hasanuddin, Direktur Pasca Sarjana dan Dekan Fakultas Kedokteran yang telah memberi kesempatan pada kami untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
7. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan seluruh direktur Rumah Sakit afiliasi dan satelit yang telah memberi segala fasilitas dalam melakukan praktek anestesi, terapi intensif dan manajemen nyeri.
8. Direktur RSIA St Khadijah yang telah memberi fasilitas dalam melakukan penelitian ini sampai selesai dengan baik
9. Kepada orang tua saya tercinta Ayahanda Djoko Budiman, Ibunda Wahyu Yusmiyanti dan Istri dr. Imeda Hady, Sp.A yang telah memberikan dukungan dalam segala hal sehingga saya bisa mencapai tahap sekarang ini.
10. Semua teman sejawat PPDS-1 Bagian Ilmu Anestesi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan

dan kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.

11. Seluruh staf karyawan/karyawati Departemen Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS, rasa hormat dan terima kasih penulis haturkan atas bantuan yang telah diberikan selama ini.
12. Kepada semua pihak yang telah membantu selama menjalani pendidikan yang tidak sempat penulis sebut satu persatu.

Peneliti menyadari bahwa tulisan ini masih belum sempurna, untuk itu kritik dan saran yang sifatnya membangun sangat peneliti harapkan untuk penyempurnaan penulisan selanjutnya. Di samping itu peneliti juga berharap semoga penelitian ini bermanfaat bagi peneliti dan bagi nusa dan bangsa.

Makassar, Desember 2021

Yudhitya Afif Nugraha

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Yudhitya Afif Nugraha

No. Pokok : NIM C113215106

Program Studi : Anestesiologi dan Terapi Intensif

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul “Perbandingan Multimodal Analgesia Untuk Kontrol Nyeri Dan Mengukur Kadar Inflamasi Menggunakan Parasetamol Dengan Ibuprofen Berbagai Dosis Pada Pasien Pasca Bedah Seksio Caesarea” adalah karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa Sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Desember 2021

Yang Menyatakan



Yudhitya Afif Nugraha

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
PERNYATAAN KEASLIAN	vi
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR GRAFIK	xi
DAFTAR TABEL	xii
PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Hipotesa.....	4
1.4. Tujuan Penelitian.....	4
1.4.1. Tujuan Umum	4
1.4.2. Tujuan Khusus.....	5
1.5. Manfaat Penelitian.....	5
TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Nyeri Pascabedah	6
2.1.1 Sensitisasi Perifer	10
2.1.2 Sensitasi Sentral	11
2.2. Manajemen Nyeri Akut Pasca Operasi	12
2.2.1 Multimodal Analgesia	12
2.3. Paracetamol (Acetaminophen)	16
2.3.1 Farmakologi	16
2.3.2 Indikasi dan kontra indikasi	18
2.3.3 Efek samping	18
2.4. Buprofen.....	20
2.4.1 Farmakologi	20
2.4.2 Farmakokinetik.....	20
2.4.3 Farmakodinamik.....	21
2.5. Peran IL-6 dan CRP dalam Jalur Nyeri Inflamasi.....	23
2.6. Seksio Caesarea	27

2.7. <i>Numeric Rating Scale</i>	28
KERANGKA TEORI	31
KERANGKA KONSEP	32
METODOLOGI PENELITIAN	33
5.1. Desain Penelitian	33
5.2. Tempat dan Waktu Penelitian	33
5.3. Populasi	33
5.4. Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel	33
5.5. Perkiraan Besaran Sampel	33
5.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	35
5.6.1. Kriteria inklusi.....	35
5.6.2. Kriteria eksklusi	35
5.6.3. Kriteria <i>drop out</i>	35
5.7. Ijin Penelitian dan Rekomendasi Persetujuan Etik.....	36
5.8. Metode Kerja	36
5.8.1. Alokasi subyek	36
5.8.2. Cara penelitian.....	36
5.9. Alur Penelitian.....	39
5.10. Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel	40
5.10.1. Identifikasi variabel	40
5.10.2. Klasifikasi variabel	40
5.11. Definisi Operasional	41
5.12. Kriteria Objektif	43
5.13. Pengolaan dan Analisa Data	45
5.14. Jadwal Penelitian	45
5.15. Personalia Penelitian.....	46
HASIL PENELITIAN	47
6.1. Karakteristik Sampel	47
6.2. Skala Nyeri NRS	48
6.3. Citokin.....	55
6.4. Perbandingan MAP	58

6.5. Perbandingan Sistole	51
6.6. Perbandingan HR	67
6.7. Rescue Fentanyl dan Efek Samping	70
PEMBAHASAN	72
7.1. Karakteristik Sampel	72
7.2. Hemodinamik Tekanan Darah dan MAP	72
7.3. Laju nadi.....	72
7.4. Skala nyeri NRS	72
7.5. Nilai IL-6.....	73
7.6. Nilai CRP	73
7.7. Rescue Fentanyl	74
KESIMPULAN DAN SARAN	75
8.1. Kesimpulan	75
8.2. Saran.....	75
DAFTAR PUSTAKA	76

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Lintasan nyeri : transduksi, konduksi, transmisi, modulasi dan persepsi	9
Gambar 2. Sensitisasi Perifer	11
Gambar 3. Sensitisasi Sentral	12
Gambar 4. Multimodal analgesia dan tempat kerjanya.	13
Gambar 5. Perbandingan derajat nyeri akut berdasarkan jenis operasi.....	15
Gambar 6. Perbandingan terapi tunggal dan multimodal analgesia pada nyeri akut.....	16
Gambar 7. Hipotesis regulasi jalur IL-6.	27
Gambar 8. Numeric <i>Rating Scale</i>	29

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Perbandingan NRS diam antara kelompok A, B, dan C.....	48
Grafik 2. Perbandingan selisih NRS diam antara kelompok A, B, dan C.....	51
Grafik 3. Perbandingan NRS gerak antara kelompok A, B, dan C.....	52
Grafik 4. Perbandingan selisih NRS gerak antara kelompok A, B, dan C.....	54
Grafik 5. Perbandingan selisih kadar IL-6 antara kelompok A, B, dan C	56
Grafik 6. Perbandingan selisih kadar CRP antara kelompok A, B, dan C.....	58
Grafik 7. Perbandingan MAP antara kelompok A, B, dan C.....	58
Grafik 8. Perbandingan selisih MAP antara kelompok A, B, dan C.....	61
Grafik 9. Perbandingan selisih sistole antara kelompok A, B, dan C	61
Grafik 10. Perbandingan diastole antara kelompok A, B, dan C	65
Grafik 11. Perbandingan selisih diastole antara kelompok A, B, dan C.....	67
Grafik 12. Perbandingan Nadi antara kelompok A, B, dan C.....	68
Grafik 13. Perbandingan selisih HR antara kelompok A, B, dan C.....	70

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Distribusi sampel ketiga kelompok	47
Tabel 2. Perbandingan NRS diam antara kelompok A, B, dan C	48
Tabel 3. Perbandingan selisih NRS diam antara kelompok A, B, dan C	49
Tabel 4. Perbandingan NRS gerak antara kelompok A, B, dan C.....	51
Tabel 5. Perbandingan selisih NRS gerak antara kelompok A, B, dan C	52
Tabel 6. Perbandingan IL-6 antara kelompok A, B, dan C	55
Tabel 7. Perbandingan selisih IL-6 antara kelompok A, B, dan C.....	55
Tabel 8. Perbandingan CRP antara kelompok A, B, dan C.....	56
Tabel 9. Perbandingan selisih CRP antara kelompok A, B, dan C.....	57
Tabel 10. Perbandingan MAP antarkelompok A, B, dan C.....	58
Tabel 11. Perbandingan selisih MAP antara kelompok A, B, dan C	59
Tabel 12. Tekanan darah sistole antara kelompok A, B, dan C	61
Tabel 13. Perbandingan sistole antara kelompok A, B, dan C.....	62
Tabel 14. Perbandingan diastole antara kelompok A, B, dan C.....	64
Tabel 15. Perbandingan selisih diastole antara kelompok A, B, dan C.....	65
Tabel 16. Perbandingan HR antara kelompok A, B, dan C.....	67
Tabel 17. Perbandingan selisih Nadi antara kelompok A, B, dan C	68
Tabel 18. Perbandingan rescue dan efek samping antara kelompok A, kelompok B, dan kelompok C	71

YUDHITYA AFIF NUGRAHA. Comparison of Multimodal Analgesia to pain control and measure inflammation profile using Paracetamol with Different Ibuprofen Doses in Patients Undergoing Caesarean Section

The purpose of this study was to compare the combination of paracetamol with ibuprofen at various doses as multimodal analgesia and measure the levels of Interleukin-6 (IL-6) and C-Reactive Protein (CRP) as markers of inflammation in CS surgery patients.

This study is a single-blind experimental study. A total of 60 patients who underwent CS surgery under spinal anesthesia using hyperbaric Bupivacaine 0.5% 8 mg were divided into 3 groups (20 patients each), namely IBU8 (paracetamol 750 mg and ibuprofen 800 mg), IBU6 (paracetamol 750 mg and ibuprofen 600 mg) and IBU4 (paracetamol 750 mg and ibuprofen 400 mg) given intravenously 1 hour preoperatively, and every 6 hours for 24 hours. Then the degree of pain was assessed at rest and moving using the Numeric Rating Score (NRS) at 2, 4, 6, 12, and 24 hours postoperatively, and levels of IL-6 and CRP were measured 1 hour preoperatively, 6 and 12 hours postoperatively. The amount of fentanyl given for rescue was calculated and the side effects of the combination of paracetamol and ibuprofen at various doses were recorded for 24 hours postoperatively. NRS was analyzed by repeated ANOVA, while IL-6 and CRP were analyzed by paired t-test. Side effects and rescue fentanyl using chi-square by using SPSS 21 for Windows. The results are declared meaningful if the p value < 0.05.

The combination of IBU8 showed a rest NRS at 6 hours postoperatively (1.00 ± 0.00), compared to IBU6 (2.00 ± 0.00), and IBU4 (2.35 ± 0.87). NRS movement at 4 hours postoperative IBU8 (1.00 ± 0.00), compared to IBU6 (3.00 ± 1.77), and IBU4 (4.85 ± 1.81). IL-6 levels at 12 hours IBU4 (2.66 ± 0.04) pg/mL, IBU6 (2.39 ± 0.02) pg/mL, and IBU8 (2.05 ± 0.01) pg/mL. CRP levels at 6 hours IBU4 (1.18 ± 0.04) mg/L, IBU6 (0.95 ± 0.01) mg/L, and IBU8 (0.70 ± 0.02) mg/L. The IBU8 group showed the lowest values of silent NRS, motion NRS, IL-6 and CRP levels compared to other groups, this difference was significant with a value ($p < 0.05$). All patients in the IBU8 group also did not require rescue fentanyl ($p < 0.05$). All patients from all groups had no side effects.

The combination of paracetamol 750 mg and ibuprofen 800 mg showed the best results in NRS values, IL-6 and CRP levels for postoperative pain management without the need for fentanyl rescue and side effects.

Key words: paracetamol, ibuprofen, Caesarean Section, spinal anesthesia



YUDHITYA AFIF NUGRAHA. Perbandingan Multimodal Analgesia untuk Mengontrol Nyeri dan Mengukur Profil Inflamasi Menggunakan Parasetamol dengan Ibuprofen Berbagai Dosis pada Pasien yang Menjalani Operasi Seksio *Caesarea*

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan kombinasi parasetamol dengan ibuprofen pada berbagai dosis sebagai analgesia multimodal dan mengukur kadar Interleukin-6 (IL-6) dan C-Reactive Protein (CRP) sebagai penanda inflamasi pada pasien pascabedah SC.

Penelitian ini merupakan penelitian single blind randomized experimental clinical trial yang dilakukan di RS Ibu dan Anak Muhammadiyah Siti Khadijah Makassar mulai Juli-Agustus 2022.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimen tersamar tunggal. Sebanyak 60 pasien yang menjalani operasi SC dengan anestesi spinal menggunakan Bupivakain hiperbarik 0,5% dosis 8 mg dibagi menjadi 3 kelompok (masing-masing 20 pasien), yaitu IBU8 (parasetamol 750 mg dan ibuprofen 800 mg), IBU6 (parasetamol 750 mg dan ibuprofen 600 mg) dan IBU4 (parasetamol 750 mg dan ibuprofen 400 mg) diberikan secara intravena 1 jam sebelum operasi, dan setiap 6 jam selama 24 jam. Derajat nyeri dinilai saat istirahat dan bergerak menggunakan Numeric Rating Score (NRS) pada 2, 4, 6, 12, dan 24 jam pasca operasi, dan kadar IL-6 dan CRP diukur 1 jam sebelum operasi, 6 dan 12 jam pasca operasi. Jumlah *fentanyl* yang diberikan untuk *rescue* dihitung dan efek samping kombinasi parasetamol dan ibuprofen pada berbagai dosis dicatat selama 24 jam pascabedah. NRS dianalisis dengan Repeated ANOVA, sedangkan IL-6 dan CRP dianalisis dengan Uji-T berpasangan. Efek samping dan *rescue fentanyl* menggunakan chi-square dengan menggunakan SPSS 21 for Windows. Hasil dinyatakan bermakna jika nilai $p < 0,05$.

Kombinasi IBU8 menunjukkan NRS istirahat pada 6 jam pasca operasi ($1,00 \pm 0,00$), dibandingkan dengan IBU6 ($2,00 \pm 0,00$), dan IBU4 ($2,35 \pm 0,87$). Pergerakan NRS pada 4 jam pasca operasi IBU8 ($1,00 \pm 0,00$), dibandingkan dengan IBU6 ($3,00 \pm 1,77$), dan IBU4 ($4,85 \pm 1,81$). Kadar IL-6 pada 12 jam IBU4 ($2,66 \pm 0,04$) pg/mL, IBU6 ($2,39 \pm 0,02$) pg/mL, dan IBU8 ($2,05 \pm 0,01$) pg/mL. Kadar CRP pada 6 jam IBU4 ($1,18 \pm 0,04$) mg/L, IBU6 ($0,95 \pm 0,01$) mg/L, dan IBU8 ($0,70 \pm 0,02$) mg/L. Kelompok IBU8 menunjukkan nilai NRS diam, NRS gerak, IL-6 dan CRP yang paling rendah dibandingkan dengan kelompok lain, perbedaan ini signifikan dengan nilai ($p < 0,05$). semua pasien dalam kelompok IBU8 juga tidak memerlukan *rescue fentanyl* ($p < 0,05$). Semua pasien dari semua kelompok tidak memiliki efek samping. Kombinasi parasetamol 750 mg dan ibuprofen 800 mg menunjukkan hasil terbaik dalam nilai NRS, kadar IL-6 dan CRP untuk manajemen nyeri pascabedah tanpa membutuhkan *rescue fentanyl* dan efek samping.

Kata kunci: parasetamol, ibuprofen, Seksio *Caesarea*, anestesi spinal



BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Operasi seksio Caesarea (SC) saat ini merupakan salah satu cara persalinan yang semakin meningkat dilakukan. Walaupun dilakukan dengan cara pembedahan, dengan adanya perkembangan dengan teknik pembedahan dan anestesi yang baru, membuat metode persalinan ini aman dan menjadi pilihan. Berdasarkan ketetapan dari *World Health Organization* (WHO), standar rata-rata persalinan dengan SC di masing-masing negara sekitar 5-15% per 1.000 kelahiran di dunia. Data Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) menunjukkan terjadi peningkatan angka persalinan dengan SC di Indonesia pada tahun 1991-2007 yaitu 1,3-6,8%, sedangkan hasil data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menunjukkan peningkatan menjadi 9,8% dari total 49.603 kelahiran sepanjang tahun 2010-2013, dan tahun 2018 mencapai angka 17,6%.^{1,2,3,4}

Nyeri pascabedah pada pasien yang menjalani SC adalah nyeri sedang sampai berat yang apabila tidak dikelola dengan baik akan memperpanjang pemulihan dan aktifitas sehari-hari, mengganggu hubungan ibu dan bayi, psikologis ibu serta proses menyusui, dan juga akan mengakibatkan hiperalgesia serta nyeri persisten pascabedah dan risiko berkembang menjadi nyeri kronik. Sampai saat ini masih sekitar 80% pasien akan merasakan nyeri pascabedah dan dilaporkan 86% menderita nyeri berat sampai sedang, hal ini menunjukkan bahwa pengelolaan nyeri pasca SC masih tidak adekuat karena adanya beberapa alasan

yaitu takut menggunakan obat-obat analgesia atau intervensi lainnya yang dapat mengakibatkan efek samping pada ibu dan bayinya.^{5,6,7,8}

Penatalaksanaan nyeri pascabedah masih menggunakan opioid sebagai analgesik utama yang bekerja di susunan saraf pusat (SSP) yang memberikan efek analgesia, namun kekurangan dari opioid adalah tidak menekan komponen inflamasi dari proses nyeri. Obat antiinflamasi non-steroid (OAINS) telah lama digunakan untuk menghambat nyeri dan inflamasi dengan cara menghambat perubahan asam arakhinodik menjadi prostaglandin pada gilirannya akan mencegah sensitisasi reseptor-reseptor nyeri sebagai respon terhadap cedera. Pencegahan respon inflamasi sebelum terjadinya rangsang nyeri secara umum akan menurunkan kebutuhan analgesik opioid dan meningkatkan pemulihan setelah prosedur-prosedur pembedahan.^{5,6,7,8}

Konsep pendekatan multimodal dalam penatalaksanaan nyeri pascabedah yaitu menggunakan kombinasi beberapa obat analgesia yang berbeda dalam hal mekanisme kerjanya, mempunyai keuntungan yaitu: menurunkan dosis total kebutuhan opioid, menghasilkan kontrol nyeri yang lebih baik, meminimalkan potensi terjadinya efek samping yang berhubungan dengan opioid seperti gangguan pada gastrointestinal (misalnya penurunan motilitas usus, ileus) dan SSP (misalnya sedasi berlebihan, hipoventilasi, depresi nafas).^{5,6,7,8}

Beberapa penelitian kombinasi antara dosis kecil morfin dengan ibuprofen telah banyak dilakukan dengan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan hanya penggunaan morfin saja. Ibuprofen telah digunakan secara luas ditoleransi dengan baik dan merupakan OAINS yang mempunyai efek analgesik, anti piretik, dan antiinflamasi. Penelitian multisenter, secara acak, tersamar ganda dan kontrol plasebo dengan menggunakan ibuprofen 800 mg intravena setiap 6 jam dalam penatalaksanaan nyeri pascabedah pada beberapa jenis operasi oleh Southworth dkk pada tahun 2009 (operasi ortopedik, abdominal, dan ginekologik) dan Martinez dkk pada tahun 2016 (operasi ortopedik dan abdominal), secara bermakna menurunkan dosis morfin, derajat nyeri saat istirahat dan saat bergerak serta efek samping dari ibuprofen dibandingkan dengan plasebo. Thybo dkk pada tahun 2019 melakukan penelitian klinis secara acak pada pasien artroplasti panggul total dengan membandingkan kombinasi parasetamol dan ibuprofen, parasetamol dan plasebo serta ibuprofen dan plasebo. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa kombinasi parasetamol dan ibuprofen menunjukkan penurunan konsumsi morfin secara bermakna dibandingkan parasetamol tunggal. Dari kedua penelitian tersebut di atas menunjukkan bahwa ibuprofen adalah suatu pilihan yang layak digunakan untuk analgesia pascabedah dini.^{5,6,7,8}

Untuk melihat bagaimana efektifitas multimodal analgesia kombinasi antara parasetamol dan ibuprofen pada pasien SC elektif, kami melakukan penelitian dengan membandingkan antara parasetamol 750 mg dan ibuprofen 400, 600, dan 800 mg intravena, dengan menilai penurunan skala nyeri NRS dan penggunaan opioid. Disamping itu kami akan menganalisa apakah ada hubungan

antara derajat nyeri dengan kadar interleukin-6 (IL-6) dan C-Reactive Protein (CRP).

Dari penelusuran kepustakaan sampai saat ini belum ada penelitian-penelitian yang melakukan perbandingan efektifitas dosis multimodal parasetamol-ibuprofen dengan menilai NRS serta biomarker Interleukin-6 dan C-reaktif protein.

I.2. Rumusan Masalah

Dengan memperhatikan latar belakang penelitian diatas, maka dapat rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

Berapakah dosis yang paling efektif antara kombinasi multimodal parasetamol 750 mg-ibuprofen 400, 600, dan 800 mg intravena terhadap *Numeric Rating Scale* (NRS), kadar interleukin-6 dan CRP pascabedah seksio *caesarea*?

I.3. Hipotesa

Dosis kombinasi multimodal parasetamol 750 mg dan ibuprofen 800 mg paling efektif terhadap NRS, kadar interleukin-6 dan CRP pascabedah seksio *caesarea*.

I.4. Tujuan Penelitian

I.4.1. Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektifitas perbandingan antara kombinasi multimodal parasetamol 750 mg dan ibuprofen 400, 600, dan 800 mg intravena terhadap NRS, kadar interleukin-6 dan CRP pascabedah seksio *caesarea*.

I.4.2. Tujuan Khusus

1. Mengukur NRS, kadar IL-6 dan CRP pada pasien pascabedah seksio caesarea yang mendapatkan parasetamol 750 mg dan ibuprofen 400 mg intravena.
2. Mengukur NRS, kadar IL-6 dan CRP pada pasien pascabedah seksio caesarea yang mendapatkan parasetamol 750 mg dan ibuprofen 600 mg intravena.
3. Mengukur NRS, kadar IL-6 dan CRP pada pasien pascabedah seksio caesarea yang mendapatkan parasetamol 750 mg dan ibuprofen 800 mg intravena.
4. Membandingkan NRS, kadar IL-6 dan CRP pada pasien pascabedah seksio caesarea yang mendapatkan parasetamol 750 mg dan ibuprofen 400, 600, dan 800 mg intravena.

I.5. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah tentang pengaruh parasetamol dan ibuprofen terhadap kadar IL-6 dan CRP serta pengelolaan nyeri pascabedah.
2. Dapat diterapkan secara klinis sebagai salah satu alternatif pengelolaan nyeri pascabedah.
3. Dapat digunakan sebagai referensi untuk penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan kombinasi parasetamol dan ibuprofen pada berbagai jenis pembedahan maupun jalur pemberian obat.
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan terutama ilmu anestesi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Nyeri Pascabedah

Nyeri merupakan pengalaman subjektif yang melibatkan faktor-faktor sensoris, emosional dan tingkah laku yang berhubungan dengan cedera jaringan yang nyata atau yang berpotensi untuk itu. *International Association for the Study of Pain (IASP)*, mendefinisikan nyeri sebagai : “Suatu pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan kerusakan jaringan yang nyata atau berpotensi untuk itu, atau yang digambarkan seperti itu.” Walaupun merupakan pengalaman yang tidak menyenangkan, nyeri merupakan sinyal tubuh akan adanya kerusakan atau pun potensi kerusakan jaringan sehingga dapat dikenali, dilokalisasi, imobilisasi, sehingga terjadi penyembuhan jaringan. Namun demikian, nyeri yang berkepanjangan dan tidak diterapi, juga berhubungan dengan morbiditas, dan dapat menetap menjadi nyeri kronik.^{5,17,18}

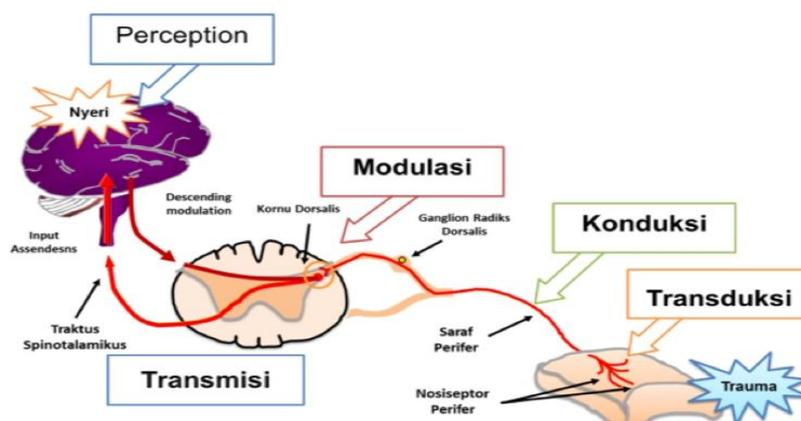
Selama pembedahan berlangsung terjadi kerusakan jaringan tubuh yang menghasilkan suatu stimulus noxius. Selanjutnya saat pasca bedah, terjadi respon inflamasi pada jaringan tersebut yang bertanggung jawab terhadap munculnya stimulus noxius. Kedua proses yang terjadi ini, selama dan pasca bedah akan mengakibatkan sensitisasi susunan saraf sensorik. Pada tingkat perifer, terjadi penurunan nilai ambang reseptor nyeri (nosiseptor), sedangkan pada tingkat sentral terjadi peningkatan eksitabilitas neuron spinal yang terlihat dalam transmisi nyeri.^{17,18,19}

Perubahan sensitisasi yang terjadi pada tingkat perifer dan sentral ini memberikan gejala khas pada nyeri pasca bedah. Ditandai dengan gejala *hiperalgesia* (suatu stimulus noksius lemah yang normal menyebabkan nyeri saat ini dirasakan sangat nyeri) dan gejala *allodinia* (suatu stimulus lemah yang normal tidak menyebabkan nyeri kini terasa nyeri) serta *prolonged pain* (nyeri menetap walaupun stimulus sudah dihentikan). Sensitisasi ini merupakan sumber stress pasca bedah yang mengakibatkan teraktifasinya saraf otonom simpatis. Hal ini menyebabkan terjadinya peningkatan sekresi kortisol, katekolamin dan hormon stres lainnya yang akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Oleh karena itu pengelolaan nyeri pasca bedah seyogyanya ditujukan pada pencegahan atau meminimalkan terjadinya kedua proses sensitisasi tersebut di atas.^{5,19,20}

Suatu nosisepsi diawali oleh adanya kerusakan jaringan yang nyata dan berlanjut sejalan dengan proses inflamasi. Sebagai respon dari kerusakan jaringan, oleh ujung-ujung saraf nyeri dilepaskan mediator-mediator inflamasi, neurotransmitter, dan faktor-faktor pertumbuhan baik dari jaringan yang rusak maupun dari sel-sel intravaskuler. Rangsang sensoris tersebut akan dihantarkan oleh neuron-neuron somatik dan visceral ke kornu dorsalis dan jaras *spinothalamicus*, limbik, dan struktur korteks. Rangsang sensoris ini akan dimodulasi di perifer dan sentral, dengan hasil akhir individu tersebut sadar akan adanya persepsi nyeri. Nyeri pasca bedah merupakan prototipe dari suatu nyeri akut. Antara kerusakan jaringan (sumber rangsang nyeri) sampai dirasakan sebagai persepsi, terdapat suatu rangkaian proses elektrofisiologis yang disebut “*nosiseptif*”. Terdapat 5 proses yang terjadi pada nosiseptif.^{17,18,19}

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. 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, proton, serotonin, histamin, bradikinin, purin, sitokin, *eicosanoids*, dan neuropeptida yang bekerja pada reseptor spesifik pada saraf sensorik dan juga memiliki interaksi yang penting. Awal kerusakan dan inflamasi menyebabkan serabut C dan A- δ mengalami perubahan yang disebut *sensitisasi*, peningkatan aktivitas nosiseptor yang normalnya “tenang” dan perubahan aktivitas *ion channels* dan reseptor membrane. Proses transduksi ini dapat dihambat oleh NSAID.
2. *Proses konduksi*, merupakan penyaluran aksi potensial dari ujung nosisepsi perifer melalui serabut saraf bermielin dan tidak bermielin hingga ujung presinaptik. Ujung presinaptik kemudian berhadapan dengan interneuron dan second order neuron. Interneuron dapat memfasilitasi atau menghambat transmisi sinyal ke second order neuron. Proses ini dapat dihambat oleh anestesi lokal.
3. *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 obat anestetik lokal.

4. *Proses modulasi* adalah proses interaksi antara system 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. Terdapat 3 sistem yang berperan pada proses ini yaitu *opioid*, *noradrenergic* dan *serotonergik*. Aktivasi dari system ini akan meningkatkan modulasi inhibisi pada daerah kornu dorsalis terutama sistem opioid yang akan menghambat transmisi nosisepsi. Pada proses inilah opioid memegang peranan penting dalam penanganan nyeri pascabedah.
5. 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.^{17,18,19}



Gambar 1. Lintasan nyeri : transduksi, konduksi, transmisi, modulasi dan persepsi. ¹⁸

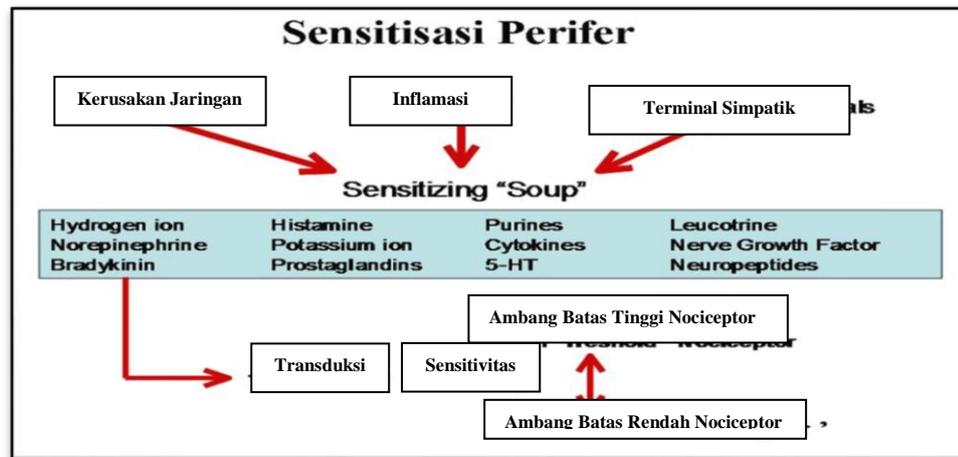
Dikutip dari: Tanra AH, Rehatta NM, Musba MT. Lintasan nyeri. Dalam: Penatalaksanaan nyeri. Edisi 1. Makassar: Bagian ilmu anestesi perawatan intensif dan manajemen nyeri fakultas kedokteran universitas hasanuddin,2013;2-10.

2.1.1 Sensitisasi Perifer

Kerusakan jaringan akan menyebabkan dilepaskannya sejumlah substansi nyeri berupa ion kalium (K^+), hidrogen (H^+), serotonin, bradikinin, histamin, prostaglandin dan lain-lain. Substansi nyeri ini akan merangsang dilepaskannya substansi P dari ujung serabut A- δ dan serabut C yang disebut sebagai nosiseptor. Antara substansi nyeri dengan nosiseptor terjadi reaksi positif *feedback* artinya makin banyak nosiseptor yang dibangkitkan, diikuti peningkatan sensitivitas nosiseptor itu.^{17,21}

Peningkatan jumlah maupun peningkatan sensitivitas nosiseptor ini menyebabkan proses transduksi makin meningkat, penurunan ambang batas nyeri, peningkatan frekuensi respon terhadap stimulus dengan intensitas yang sama, dan firing spontan bahkan setelah stimulus telah berakhir. Meningkatnya proses transduksi ini menyebabkan terjadinya hiperalgesia primer pada daerah kerusakan jaringan. Selain itu terlepasnya substansi nyeri juga akan mensensitasi nosiseptor disekitarnya, yang akan menyebabkan terjadinya hiperalgesia sekunder.^{5,17,21}

Kerusakan jaringan khususnya jaringan lemak akan menyebabkan terlepasnya asam arakhidonat, yang dengan bantuan enzim COX, akan diubah menjadi prostaglandin, yang merupakan salah satu substansi nyeri. NSAIDs pada umumnya merupakan antagonis enzim COX. Dengan cara menghambat pembentukan prostaglandin inilah, suatu NSAIDs menekan proses sensitisasi perifer, menekan proses transduksi yang akhirnya dapat mengurangi rasa nyeri.^{21,22}

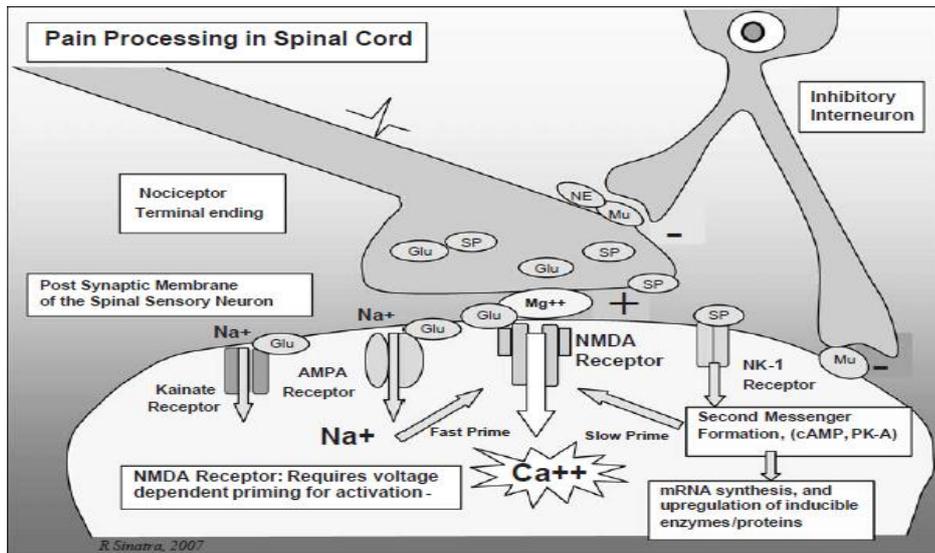


Gambar 2.Sensitisasi Perifer

Dikutip dan dimodifikasi dari : Rao M. Acute post operative pain. Indian J Anesth. 2006; 50 (5) : 340-4

2.1.2 Sensitasi Sentral

Suatu impuls nyeri dari perifer ke kornu posterior menyebabkan sensitisasi sentral. Impuls nyeri yang berkepanjangan di kornu posterior akan menyebabkan depolarisasi yang berkepanjangan (hiperdepolarisasi), dan inilah yang menyebabkan hipersensitifitas kornu posterior yang kemudian disebut sebagai sensitisasi sentral. Bila terjadi sensitisasi sentral maka suatu rangsang lemah yang dihantarkan oleh serabut saraf A- β dapat menimbulkan nyeri disebut sebagai allodinia. Hiperpolarisasi terjadi akibat aktivasi dari reseptor *N methyl-D-Aspartic Acid* (NMDA) oleh transmitter glutamat. Bila terjadi aktivasi dari reseptor NMDA ini maka ion Na^+ dan Ca^{2+} akan influks yang merupakan awal dari depolarisasi. Hiperpolarisasi ini dapat ditekan dengan aktivasi sistem opioid yang bekerja menghambat influx ion Ca^{2+} dan menyebabkan keluarnya ion K^+ dari neuron yang akan menyebabkan inhibisi transmisi sinaps.^{17,18,19,21}



Gambar 3. Sensitisasi Sentral

Dikutip dari Vadivelu N, Whitney CJ, Sinatra RS. Pain pathways and acute pain processing. In: Sinatra RS, de Leon-Cassasola, Viscusi ER, editors. Acute pain management. Cambridge: Cambridge University Press;2007. p.10. ¹⁷

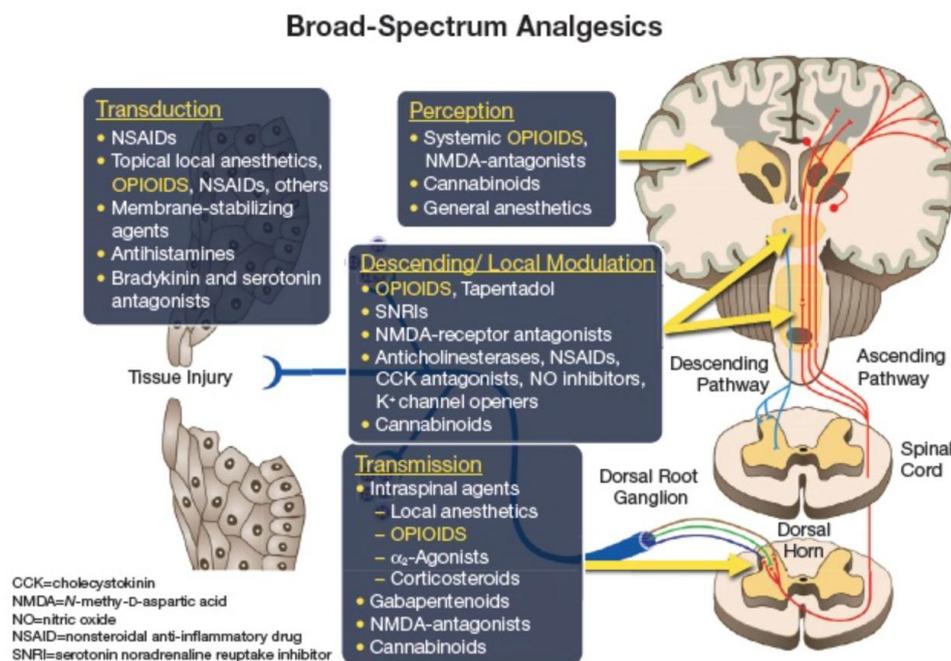
2.2 Manajemen Nyeri Akut Pasca Operasi

2.2.1 Multimodal Analgesia

Multimodal analgesia didefinisikan sebagai penggunaan analgesik secara bersamaan dari beberapa analgesik yang berbeda golongan atau berbeda cara kerja pada jalur dan reseptor nyeri dengan tujuan memberikan kontrol nyeri yang lebih unggul. Multimodal analgesia menyediakan beberapa jenis manfaat kepada pasien saat pascaoperasi. Pertama, penggunaan obat dengan mekanisme analgesik yang berbeda dapat menghasilkan efek sinergis dan dengan demikian menghasilkan keberhasilan yang lebih besar. Kedua, sinergisme antara obat–obat ini memungkinkan penggunaan dosis lebih rendah dari masing–masing obat yang digunakan sehingga membatasi efek samping yang berhubungan dengan dosis,

terutama ketika kombinasi ini memungkinkan untuk menurunkan dosis dari opioid yang dipakai. Tindakan ini dapat memfasilitasi mobilisasi dan rehabilitasi lebih cepat setelah operasi, transisi lebih cepat pada pasien rawat jalan, dan menurunkan biaya perawatan.^{24,25}

Multimodal analgesia modern terdiri dari penggunaan agen farmakologis sistemik dan lokal serta anestesi regional dan blokade perineural. Komponen ideal dari farmakologis multimodal analgesia termasuk obat–obat dengan potensi untuk memodulasi satu atau lebih mekanisme yang berbeda dari transmisi nyeri dan obat–obat yang memiliki profil keamanan yang baik (misalnya. risiko perdarahan minimal).²⁵

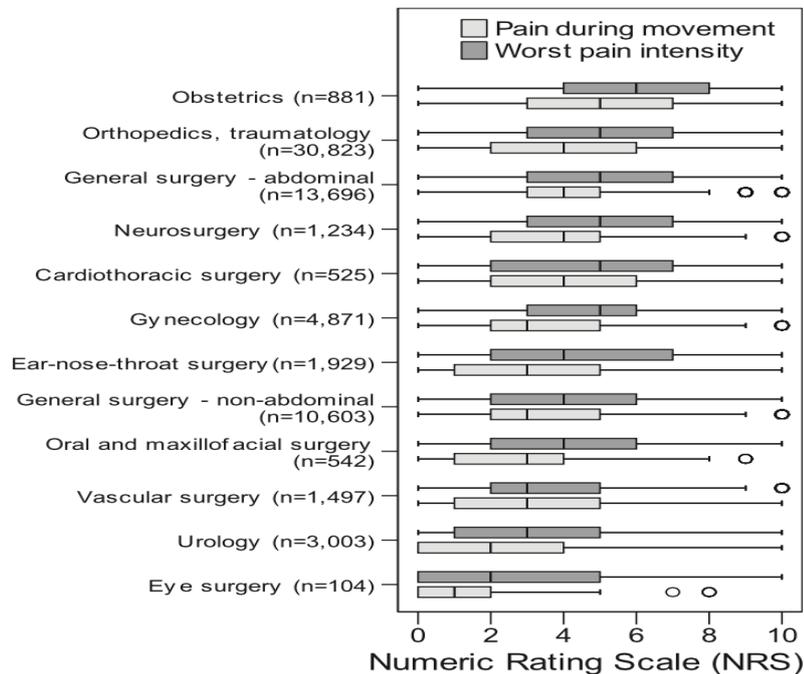


Gambar 4. Multimodal analgesia dan tempat kerjanya.²⁶
 Dikutip dari: Gudin J. Opioid therapies and cytochrome p450 interactions. *J Pain Symptom Manage.* 2012; 44(6):4-14.

Selain itu, ketersediaan analgesik dalam formulasi intravena sangat penting pada periode awal pasca bedah karena berbagai alasan, termasuk

meningkatkan bioavailabilitas dan efek analgesik dengan onset cepat, dan juga karena pasien ini mungkin masih mengalami mual muntah pascabedah. Hal ini juga bermanfaat karena rute enteral dapat terpengaruh oleh jenis operasi sehingga dapat menghalangi pemberian obat oral, seperti pada operasi bedah digestif. Di antara obat intravena yang dipakai untuk multimodal analgesia antara lain opioid, NSAID, acetaminophen, alpha-2 agonis (misalnya, *clonidine*), dan antagonis reseptor N-methyl-D-aspartate (misalnya, *ketamine*).^{27,28}

Nyeri pascabedah bervariasi pada intensitas dan durasinya sesuai tingkat kerusakan jaringan. Analgesik yang inadekuat bisa memicu komplikasi pada proses penyembuhan, fungsi imun, dan disfungsi autonom. Nyeri berkepanjangan yang tidak diatasi dengan baik juga bisa memicu nyeri kronis yang sangat sulit ditangani. Hal lain yang bisa terjadi adalah meningkatnya penderitaan pasien, risiko komplikasi pascabedah, lama rawat inap di rumah sakit, dan membengkaknya biaya rumah sakit. Keputusan pemakaian analgesik yang dipilih pada pascabedah harus berdasarkan jenis operasi, derajat nyeri paska operasi, kegunaan dan keamanannya sehingga pasien mendapatkan keuntungan dari analgesik yang telah dipilihkan untuknya dari berbagai macam jenis agen dan metode pemberian yang ada.²⁹

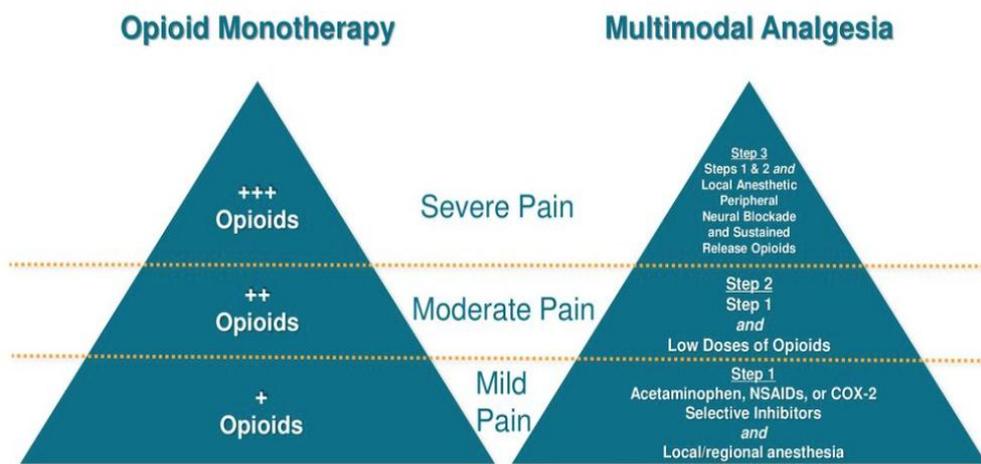


Gambar 5. Perbandingan derajat nyeri akut berdasarkan jenis operasi.²⁹
 Dikutip dari :Gerbershagen HJ, Aduckathil S, Wijck AJM, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiol.* 2013;118(4):934-44.

Pertimbangan dosis dan berapa lama analgesik itu diberikan pada pasien akan mempengaruhi hasil dari penatalaksanaan nyeri. Hal ini penting, mengingat penurunan nyeri atas penggunaan analgesik pasien pascabedah orthopedi harus tercapai sesuai tujuan awal penggunaan analgesik tersebut. Dengan pemilihan analgesik yang tepat sesuai kegunaan dan keamanan, diharapkan bisa memberikan luaran yang baik untuk pasien tersebut.^{30,31}

Analgesia multimodal menangkap efektivitas agen tunggal dalam dosis optimal yang memaksimalkan efikasi dan upaya untuk meminimalkan efek samping dari satu analgesik (terutama opioid). Konsep penting ini menggunakan teori bahwa agen dengan mekanisme analgesia yang berbeda yang mungkin

memiliki efek sinergis dalam mencegah atau mengobati nyeri akut ketika digunakan dalam kombinasi. Regimen ini harus disesuaikan untuk masing-masing pasien, mengingat prosedur yang dilakukan, efek samping dari masing-masing pengobatan, dan kondisi medis pasien yang sudah ada sebelumnya.^{31,32}



Gambar 6. Perbandingan terapi tunggal dan multimodal analgesia pada nyeri akut.³⁰
 Dikutip dari :Koh W, Nguyen KP, Jahr JS. Intravenous non-opioid analgesia for peri- and postoperative pain management: a scientific review of intravenous acetaminophen and ibuprofen. *Korean J Anesthesiol.* 2015;68(1):3-12.

2.3 Paracetamol (Acetaminophen)

2.3.1 Farmakologi

Acetaminophen adalah analgesik dan antipiretik yang umum digunakan dan sudah tersedia dalam bentuk tablet sebagai obat yang dijual bebas di toko. Acetaminophen juga dikenal sebagai paracetamol atau N-asetil-para-aminofenol (APAP), dan tersedia dalam bentuk per oral, suposituria, dan bentuk parenteral.^{33,34}

Acetaminophen bersifat menghambat lemah dari sintesis prostaglandin perifer jika dibandingkan NSAID. Mekanisme kerjanya saat ini belum jelas

diketahui tetapi acetaminophen ini melibatkan penghambatan sentral dari cyclooxygenase. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa NSAID tampaknya menjadi lebih efektif analgesik daripada asetaminofen, tetapi juga tergantung pada jenis operasi yang dilakukan. Apapun, acetaminophen adalah obat yang berguna untuk manajemen monoterapi dari nyeri ringan sampai sedang perioperatif, dan sebagai tambahan analgesik lainnya untuk pengelolaan nyeri sedang sampai peioperatif berat.^{35,36}

Meskipun acetaminophen memiliki indeks terapeutik yang sempit, bila digunakan dalam dosis yang dianjurkan telah terbukti memiliki insiden efek samping yang sangat rendah. Acetaminophen ini juga dapat digunakan sebagai tambahan pada NSAID untuk mengurangi kejadian efek samping terkait NSAID, dan juga sebagai tambahan pada opioid untuk mengurangi kejadian efek samping dari obat opioid tersebut.^{35,36}

Dosis acetaminophen untuk dewasa (oral/suposituria) 325-650 mg setiap 4-6 jam atau 1000 mg 3-4 kali per hari dengan dosis maksimum 4 g/hari. Sedangkan dosis untuk anak-anak <12 tahun (oral/suposituria) 10- 15 mg/kg/dosis setiap 4-6 jam sesuai kebutuhan dengan maksimum 5 dosis dalam sehari. Pada orang dewasa dengan gangguan ginjal pada *clearance creatinine* 10-15 mL/menit dapat diberikan setiap 6 jam dan pada *clearance creatinine* <10 mL/menit dapat diberikan setiap 8 jam.^{33,34}

Kadar plasma puncak terjadi antara 10 dan 60 menit setelah dosis oral. Waktu paruh eliminasi adalah 1-3 jam pada orang dewasa dan 2-5 jam pada

neonatus. Diekskresikan terutama melalui urin (2-5% tidak berubah, 55% sebagai metabolit glukuronat, 30% sebagai metabolit sulfat).^{33,34}

2.3.2 Indikasi dan kontra indikasi

Acetaminophen oral digunakan sebagai analgesik non-opioid untuk mengobati nyeri ringan sampai sedang pascaoperasi daerah nonvisceral, terutama setelah operasi rawat jalan. Dalam kombinasi dengan obat nonsteroidal antiinflammatory (NSAID) atau opioid, acetaminophen juga digunakan dalam manajemen nyeri sedang sampai berat pascaoperasi dan nyeri kanker.^{33,34}

Kontra indikasi mutlak yaitu hipersensitivitas terhadap acetaminophen atau komponen lain yang terkandung dalam formulasi. Kontra Indikasi relatif yaitu pada pasien yang mengkonsumsi minuman beralkohol lebih dari tiga botol per hari, acetaminophen dapat meningkatkan risiko kerusakan hati. Pada pasien dengan defisiensi G6PD, acetaminophen dapat menyebabkan hemolisis.^{33,34}

2.3.3 Efek samping

Efek samping dari acetaminophen adalah toksisitas obat baik secara disengaja atau tidak disengaja overdosis acetaminophen (7,5-10 g pada orang dewasa atau >150 mg/kg pada anak-anak) dapat menyebabkan hepatotoksitas, yang merupakan penyebab paling umum dari gagal hati akut di Amerika Serikat. Toksisitas dari acetaminophen bukan karena obatnya tetapi disebabkan oleh salah satu metabolitnya yaitu NAPQI. Biasanya metabolit ini mengalami konjugasi dengan glutathione, tetapi pada dosis toksik (overdosis) akan menghabiskan glutathione sehingga metabolit NAPQI beredar bebas dalam sirkulasi. Ketika terjadi cedera seluler langsung oleh NAPQI dapat menyebabkan nekrosis sel hati,

hal ini biasanya asimtomatis. Gejala yang terkait dengan hepatotoksisitas dapat berkembang lebih 1-5 hari antara lain anoreksia, mual, muntah, nyeri kuadran kanan atas, diaphoresis, ikterus, hipoglikemia, defek koagulasi, ensefalopati, dan gagal ginjal.^{33,34}

Pengobatan overdosis acetaminophen yaitu dengan pemberian oral activated charcoal untuk mengurangi penyerapan acetaminophen dan N-acetylcysteine dan sebagai antidotum yang bertindak sebagai prekursor untuk glutathione. Jika kerusakan pada hati menjadi parah, transplantasi hati kadang diperlukan.^{33,34}

Selain itu acetaminophen juga berinteraksi dengan obat yang lain yaitu antikonvulsan (fenitoin, barbiturat, karbamazepin) dapat meningkatkan risiko hepatotoksisitas dengan meningkatkan konversi acetaminophen menjadi metabolit beracun. Isoniasid juga meningkatkan risiko hepatotoksisitas dari acetaminophen. Acetaminophen sendiri dapat meningkatkan efek antikoagulan dari warfarin dengan dosis harian >1,3 g untuk pemberian lebih dari 1 minggu. Fenotiazin dapat meningkatkan risiko hipotermia berat dengan acetaminophen. Resin cholestyramine dapat menurunkan penyerapan acetaminophen. Pada pasien dengan defisiensi G6PD, acetaminophen dapat menyebabkan hemolisis.^{33,34}

Efek samping acetaminophen lainnya yang jarang terjadi antara lain ruam, anemia, neutropenia, pansitopenia; peningkatan bilirubin, alkaline fosfatase, ammonia, klorida, asam urat, glukosa; penurunan natrium, bikarbonat dan kalsium.^{33,34}

2.4. Ibuprofen

2.4.1 Farmakologi

Ibuprofen (\pm)-2-(p-isobutilfenil asampropionat) dengan rumus molekul $C_{13}H_{18}O_2$ dan berat molekul 206,28. Ibuprofen adalah turunan asam propionat dan OAINS dengan efek anti-inflamasi, analgesik, dan antipiretik. Ibuprofen menghambat aktivitas siklo-oksigenase I dan II, menghasilkan penurunan pembentukan prekursor prostaglandin dan tromboksan. Hal ini menyebabkan sintesis prostaglandin menurun, oleh prostaglandin sintase, efek fisiologis utama ibuprofen. Ibuprofen juga menyebabkan penurunan pembentukan sintesis tromboksan A₂, sehingga menghambat agregasi trombosit. Ibuprofen praktis tidak larut dalam air, sangat mudah larut dalam etanol, metanol, aseton dan dalam kloroform, sukar larut dalam etil asetat. Larut dalam larutan alkali hidroksida dan karbonat. Ibuprofen ada dalam dua enantiomer. Hanya S-ibuprofen saja yang digunakan sebagai penahan sakit^{37,38}

2.4.2 Farmakokinetik

Studi farmakokinetik yang dilakukan dengan menggunakan ibuprofen pada hewan, menunjukkan kisaran absorpsi yang tinggi untuk obat ini setelah pemberian peroral atau IM. Ekskresi terutama melalui urin, sebagai glukoro konjugasi obat yang tidak terurai. Ditekankan juga bahwa tidak ada inversi dari enansiomer S(+) ke R (-). Pada studi farmakokinetik tidak ada akumulasi obat. Memiliki ikatan protein plasma yang tinggi (90%) dengan obat lain, dengan nilai volume distribusi rata-rata dibawah 0,25 l/kg. Ibuprofen adalah dasarnya

equipotent dalam menghambat COX-2 dan COX-1. Waktu paruh distribusi mendekati 0,35 dan waktu paruh eliminasi berkisar antara 1-2 jam, durasi 6 jam. Jalur eliminasi utama untuk ibuprofen adalah konjugasi glukoronida diikuti dengan ekskresi obat melalui ginjal.^{37,38}

2.4.3 Farmakodinamik

Pengaruh pemberian ibuprofen terhadap beberapa sistem dalam tubuh manusia adalah sebagai berikut :^{37,38}

a. Sistem pernafasan.

Tidak terdapat depresi pernafasan.

b. Sistem kardiovaskuler

Ibuprofen tidak menyebabkan perubahan yang bermakna pada parameter jantung dan hemodinamik tidak banyak dipengaruhi. Hati-hati pada pasien gangguan jantung, dapat menyebabkan retensi cairan.

c. Hematologi

Ibuprofen dapat menghambat agregasi trombosit. Ibuprofen merupakan OAINS penghambat siklooksigenase non spesifik yang menghambat COX-1 dan COX-2 secara seimbang. Penggunaan bersama ibuprofen dengan dosis pencegahan heparin berat molekul rendah pada periode pasca bedah telah diuji secara klinis dan tidak ada efek pada parameter koagulasi yang telah ditetapkan. Pada hepar, terjadi peningkatan fungsi hepar dalam batas normal yang sifatnya sementara selama terapi.

d. Sistem saraf pusat

Meningitis aseptik yang terutama muncul pada pasien SLE atau jaringan ikat tipe campuran.

e. Sistem ginjal

Ibuprofen menghambat pembentukan prostaglandin dengan cara menghambat COX-1 dan COX-2 secara seimbang (equipotent) dimana prostaglandin yang dihambat oleh COX-1 berfungsi untuk mempertahankan fungsi ginjal secara fisiologis sehingga efek penghambatan COX-1 tidak terlalu signifikan. Dosis yang kecil dan merupakan molekul murni (tidak dimetabolisme menjadi molekul lain) menyebabkan ibuprofen memiliki indeks terapi yang lebih luas, mengurangi beban kerja ginjal dan hati serta pada pemakaian jangka panjang akan mengurangi efek samping.

f. Sistem pencernaan

Absorpsi yang cepat, maka waktu kontak dengan mukosa saluran pencernaan juga lebih cepat sehingga mengurangi iritasi saluran cerna dan perdarahan gastrointestinal.

g. Sistem hepatologi

Tingkat peningkatan serum aminotransferase selama dosis rendah, terapi ibuprofen kronis sebanding dengan yang terjadi dengan kontrol plasebo (0,4%). Namun, tingkat peningkatan ALT yang lebih tinggi terjadi dengan dosis tinggi, 2.400 hingga 3.200 mg setiap hari (hingga 16%). Umumnya, peningkatan ALT ringan dan jarang di atas 100 U/L. Overdosis Ibuprofen (> 5-10 gram) ditandai dengan onset agitasi dan pingsan 3 sampai 6 jam

setelah konsumsi, diikuti oleh koma, depresi pernafasan dan asidosis laktat yang dapat berakibat fatal. Sebagian besar kasus overdosis ibuprofen, belum pernah disertai dengan kerusakan hati yang menonjol.

2.5. Peran IL-6 dan CRP dalam Jalur Nyeri Inflamasi

Sitokin adalah polipeptida atau glikoprotein dengan besar molekul 8-30 kDa. Sitokin diproduksi oleh beberapa sel pada daerah inflamasi atau trauma, sel imun melalui aktivasi protein-kinase. Berbeda dengan hormon, sitokin tidak disimpan sebagai molekul. Sel yang berbeda dapat menghasilkan sitokin yang sama, namun satu macam sitokin dapat memberikan pengaruh terhadap beberapa macam sel yang berbeda, atau yang disebut pleiotropi. Sitokin berperan dalam aktivitas diferensiasi, proliferasi dan kelangsungan hidup sel imun termasuk regulasi produksi dan aktifitas sitokin lain, contoh pada respon proinflamasi dan anti-inflamasi. Sitokin inflamasi termasuk didalamnya IL-1, 2, 6, 7, dan TNF. Sitokin anti-inflamasi termasuk IL-2, IL-10, IL-13, dan TGF β .^{39,40}

Interleukin-6 disekresi oleh banyak sel yaitu makrofag, monosit, eosinofil, hepatosit, dan sel glia. Produksinya dapat diinduksi oleh TNF α dan IL-1. Menyebabkan demam dan aktivasi aksis hipotalamus-pituitari-adrenal dengan menggunakan reseptor α (IL-6R α) dan sub unit gp 130. Interleukin-6 merupakan salah satu sitokin yang muncul dini dan merupakan mediator induksi dan kontrol pada sintesis protein fase akut yang dilepaskan oleh hepatosit selama stimulasi nyeri seperti trauma, infeksi, bedah, luka bakar. Setelah terjadi trauma, konsentrasi IL-6 dalam plasma dapat dideteksi dalam 60 menit dan puncaknya antara 4-6 jam, dan dapat bertahan hingga 10 hari. Interleukin-6 ini merupakan penanda yang paling

sesuai dengan derajat kerusakan jaringan, semakin lama kadar IL-6 dalam plasma semakin besar morbiditas pascabedah. *C-reactive protein* (CRP) dihasilkan di hati sebagai respon terhadap IL-6. Produk dari monosit yang teraktivasi di sel Hep 3B menginduksi produksi CRP. CRP bertahan di dalam darah sekitar 19 jam. Perbandingan IL-6 antara pembedahan histerektomi abdominal yang lebih tinggi daripada kadar IL-6 laparaskopi histerektomi menunjukkan adanya hubungan antara kadar IL-6 dengan luasnya kerusakan jaringan dan inflamasi.³⁹

Nyeri dan sistem imun saling mempengaruhi, menjadikannya sulit untuk menentukan apakah dengan memotong jalur nyeri akan mengurangi produksi sitokin inflamasi atau sebaliknya. Pada pendapat tradisional nyeri disebabkan oleh semata-mata adanya migrasi dari leukosit sehubungan dengan mediator inflamasi yang diproduksi. Pendapat terbaru saat ini bahwa respon nyeri inflamasi tidak semata-mata terbatas hanya akibat migrasi leukosit. Diyakini bahwa sitokin proinflamasi berperan pada proses nosisepsi yang bermula pada imun, neural dan sel glia (mikroglia dan astrosit) yang berada di perifer dan sentral sistem saraf, dan sitokin ini dapat menjadi pemicu efek jangka panjang dan jangka pendek yaitu hipereksitabilitas dan perubahan ekspresi fenotip nosiseptor, abnormal dari proses sinyal nosisepsi, hal tersebut disebabkan secara langsung oleh sitokin atau mediator yang terbentuk akibat sitokin itu sendiri.^{39,40}

Interleukin -1 β dan TNF α adalah sitokin pertama yang terbentuk setelah kerusakan jaringan atau infeksi, pengaruh langsung pada reseptor spesifik pada neuron sensoris menyebabkan terbentuknya suatu kaskade terkait sitokin lain, kemokin, prostanoid, nurotropin, nitrit oxide, kinin, lipid, *adenosin triphosphat*

(ATP), dan jalur komplemen lain, yang nantinya elemen-elemen ini yang nantinya akan menyebabkan proliferasi sel glia, hipertrofi pada sistem saraf pusat dan pelepasan sitokin proinflamasi $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, dan IL-6 yang membentuk suatu kompleks aktivasi independen.^{39,40}

Beberapa temuan mendukung adanya kemungkinan bahwa IL-6 mempunyai efek modulasi pada nosisepsi dan nyeri pada manusia. Cedera pada jaringan yang disebabkan oleh trauma atau pembedahan menimbulkan nyeri yang timbul segera dan terlokalisasi. Nyeri ini berlanjut setelah cedera awal, mengimplikasikan bahwa dihasilkan zat yang memperpanjang nyeri. IL-6 dihasilkan dengan jumlah yang cukup berarti pada lokasi luka bedah. IL-6 memasuki sirkulasi sistemik, dimana konsentrasinya berhubungan dengan tingkat beratnya pembedahan, dan karenanya, berhubungan dengan beratnya cedera jaringan. Pada 24 sampai 36 jam setelah pembedahan, kadar IL-6 dalam plasma mencapai nilai preoperatif, karena produksinya berkurang.^{39,40}

Jalur saraf sensorik pertama maupun kedua mampu merubah fungsi, struktur dan kimia sebagai respon dari perubahan lingkungan. Perubahan ini dapat terjadi pada proses transduksi, konduksi dan transmisi dari suatu neuron. Plastisitas saraf merupakan suatu hasil dari perubahan fungsi protein yang terjadi pada saat transkripsi yang terjadi di inti sel, dan post translasi pada sitoplasma. Setelah sitokin berikatan dengan reseptor membran yang spesifik maka akan muncul suatu kaskade fosforilasi yang berperan pada perubahan genetik.³⁷

Kenyataan saat ini adalah masih sangat sedikit yang diketahui tentang regulasi ekspresi interleukin-6 terhadap neuron. $\text{IL-1}\beta$, $\text{TNF-}\alpha$ dan beberapa faktor

yang belum diketahui dihasilkan dari sel mast dilaporkan dapat menstimulasi sintesis IL-6 di kortikal dan saraf sensorik. Prostaglandin juga dapat memicu sintesis IL-6 di beberapa jaringan. Induksi sintesis IL-6 pada DRG dari neuron yang mengalami trauma lebih dipicu oleh daerah yang trauma.^{39,41}

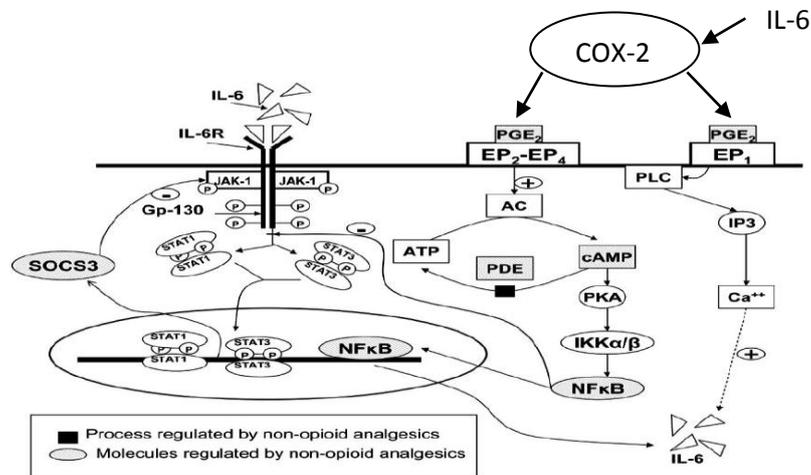
Interleukin-6 mempengaruhi produksi COX dan produksi prostaglandin, dengan cara langsung dan via IL-1 . Diduga IL-6 juga dapat menyebabkan induksi proliferasi microglia.^{39,40}

Pada banyak penelitian *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan adanya indikasi IL-6 pada jalur nosisepsi. Pada percobaan menggunakan tikus di temukan bahwa pemberian IL-6 intraperitoneal dan peningkatan IL-6 pada sistemik tidak ada hubungannya terhadap nyeri, namun pada beberapa penelitian lainnya menunjukkan bukti yang sebaliknya bahwa peningkatan IL-6 juga memiliki efek hiperalgesia. Sementara IL-6 pada dorsal root ganglion (DRG) juga berperan pada nyeri neuropatik pada penelitian binatang.^{39,40}

Pemberian IL-6 pada intratekal atau intracerebroventrikular 10 ng dalam 10 μ L pada tikus menyebabkan alodinia terhadap stimulus sentuhan. Penemuan ini menunjukkan bahwa IL-6 dapat menginduksi nyeri secara langsung. Interleukin-6 secara langsung dapat menginduksi aktivasi sel glia pada saraf pusat.^{39,40}

Regulasi efek PGE2 terhadap sintesis IL-6 telah dilaporkan oleh beberapa penelitian terutama pada *in vitro* dan *in vivo*. Diduga bahwa PGE2 menginduksi produksi dari IL-6 melalui sub tipe reseptor prostaglandin yaitu EP yang akan mengaktifkan NF- κ B (Gambar 2). Produksi IL-6 dipengaruhi oleh reseptor agonis PG, dengan menstimulasi EP maka akan terjadi induksi peningkatan IL-6, PGE2

menstimulasi sintesis IL-6 dengan memobilisasi Ca dari ekstrasel ke intrasel melalui EP1 sementara reseptor EP2 dan EP4 adalah reseptor G-protein-coupled yang dapat mengaktifkan kadar cAMP selanjutnya akan mengaktifkan NF- κ B dan akan meningkatkan sintesis IL-6. Beberapa obat yang telah digunakan untuk penghambatan produksi IL-6 diantaranya indometasin yang dapat menurunkan IL-6 dalam 18 jam pascatrauma.^{39,41}



Gambar 7. Hipotesis regulasi jalur IL-6.⁴²

Dikutip dari Hamza, M & Dionne, RA. 2009. Mechanisms of non-opioid analgesics beyond cyclooxygenase enzyme inhibition. *Curr Mol Pharm*, 2, 1-14

2.6. Seksio Caesarea

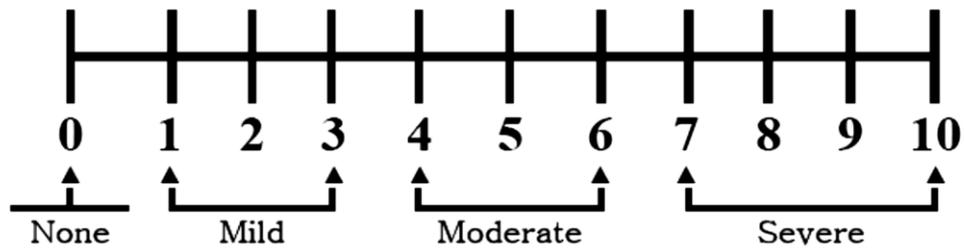
Kata *Caesarean* kemungkinan berasal dari kata *Lex Regia* yang belakangan disebut *Caesarea*, yang diperbolehkan untuk persalinan per abdomen pasca mortem di Roma kuno atau dari bahasa latin *caesare* yang berarti memotong. SC didefinisikan sebagai prosedur melahirkan melalui abdomen dengan laparotomi. Hingga tahun 1800 akhir, sebagian besar prosedur SC dilakukan setelah kematian ibu untuk berusaha menyelamatkan bayinya. Insisi segmen bawah uterus

diperkenalkan oleh Kronig pada tahun 1912 dan dipopulerkan di Amerika Serikat oleh DeLee pada tahun 1922. Insisi uterus transversal dideskripsikan oleh Munro Kerr pada tahun 1926. SC telah dihubungkan dengan mortalitas maternal yang relatif rendah selama sekitar 100 tahun. Keamanannya meningkat pada 50 tahun terakhir karena teknik ini telah banyak digunakan dan antibiotik telah diperkenalkan. Persalinan melalui SC merupakan prosedur pembedahan yang semakin sering digunakan di negara berkembang saat ini. Insidens persalinan melalui SC berkisar 25-30% dari total persalinan. Peningkatan ini menyebabkan teknik anestesi regional pada SC semakin populer dengan data yang ada terlihat bahwa mortalitas maternal lebih banyak dihubungkan dengan anestesi umum.^{35,36}

2.7. *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 penanganan 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.⁴³



Gambar 8. *Numeric Rating Scale.*⁴³

Dikutip dari Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EKB, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth.* 2008;101(1):17-24.)

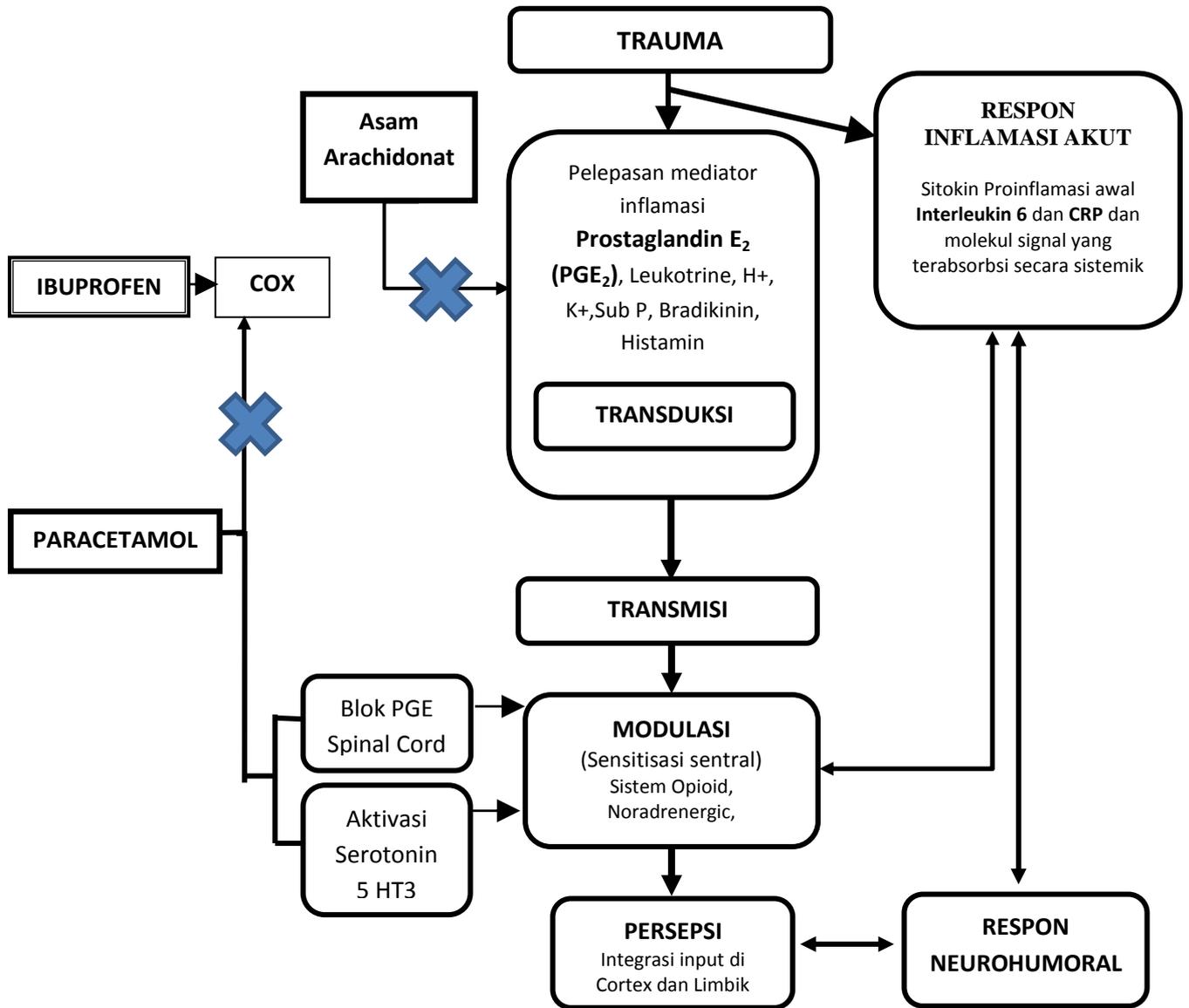
Digunakan pada dewasa dan anak-anak (>9 tahun) pada semua kondisi dimana pasien yang dirawat mampu menggunakan angka dalam menilai intensitas nyeri.⁴³

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*.

BAB III
KERANGKA TEORI



BAB IV
KERANGKA KONSEP



Keterangan :

