

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN EFEK PREEMPTIF ANALGESIA PREGABALIN 75
DENGAN 150 MG TERHADAP DERAJAT NYERI, SKOR SEDASI, DAN
KADAR KORTISOL PASCABEDAH SEKSIO CAESAREA (SC)
DENGAN ANESTESI SPINAL**

*Comparison of The Preemptive Effects of Pregabalin 75 and 150 mg of Analgesia on
Pain Degrees, Sedation Scores, and Cortisol Levels after Caesarean Section (SC)
with Spinal Anesthesia*

ARDIANSYAH SIRADJUDDIN

C113216209



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN-MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

PERBANDINGAN EFEK PREEMPTIF ANALGESIA PREGABALIN 75 DENGAN 150 MG TERHADAP DERAJAT NYERI, SKOR SEDASI, DAN KADAR KORTISOL PASCABEDAH SEKSIO CAESAREA (SC) DENGAN ANESTESI SPINAL

Disusun dan diajukan oleh :

dr. Ardiansyah Siradjuddin

Nomor Pokok : C113216209

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 31 Desember 2021

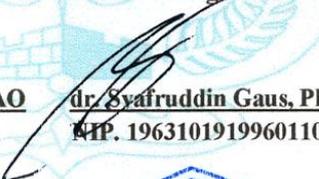
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan.

Menyetujui :

Pembimbing Utama


Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-KMN-KAO
NIP. 195903231987021001

Pembimbing Pendamping


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

Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


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

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


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

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ardiansyah Siradjuddin
NIM : C113216209
Program Studi : Anestesiologi dan Terapi Intensif

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul “Perbandingan Efek Preemptif Analgesia Pregabalin 75 dengan 150 mg terhadap Derajat Nyeri, Skor Sedasi, dan Kadar Kortisol Pascabedah Seksio Caesarea (SC) dengan Anestesi Spinal” adalah karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian 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



Ardiansyah Siradjuddin

KATA PENGANTAR

Puji syukur kita panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan judul “Perbandingan Efek Preemptif Analgesia Pregabalin 75 dengan 150 mg terhadap Derajat Nyeri, Skor Sedasi, dan Kadar Kortisol Pascabedah Seksio Caesarea (SC) dengan Anestesi Spinal”.

Selama melaksanakan penelitian ini, banyak kendala yang peneliti hadapi, maupun kekurangan dan keterbatasan yang datangnya dari peneliti sebagai mahasiswa yang berada pada tahap belajar, namun semua kendala tersebut dapat teratasi berkat ijin Allah SWT tentunya, dan dukungan doa serta bimbingan dari semua pihak yang mungkin tidak dapat peneliti sebutkan namanya secara keseluruhan. Adapun pihak-pihak tersebut antara lain adalah :

1. Prof. Dr. Dwia Aries Tina P., MA, selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes, selaku Wakil Dekan Bidang Akademik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-KMN-KAO selaku pembimbing utama, dr. Syafruddin Gaus, Ph.D, Sp.An-KMN-KNA selaku pembimbing pendamping, dan Dr. dr. Arifin Seweng, MPH selaku pembimbing statistik atas kesabaran dan ketekunan dalam menyediakan waktu untuk menerima konsultasi peneliti.
5. Prof. Dr. dr. Syafri Kamsul Arif, Sp.An-KIC-KAKV, dr. Alamsyah Ambo Ala Husain, Sp.An-KMN, dan dr. Andi Adil, Sp.An-KAKV selaku tim penguji yang telah memberikan arahan dan masukan yang bersifat membangun untuk penyempurnaan penulisan.
6. Seluruh keluarga; orang tua, mertua, istri, anak, dan saudaraku yang telah memberikan dorongan dan dukungan baik moral, materil, serta doa yang tulus.

7. Semua pihak yang telah membantu dalam rangka penyelesaian penelitian ini, baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

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

Makassar, Desember 2021

Peneliti



Ardiansyah Siradjuddin

ABSTRAK

ARDIANSYAH SIRADJUDDIN. *Perbandingan Efek Preemptif Analgesia Pregabalin 75 dengan 150 mg terhadap Derajat Nyeri, Skor Sedasi, dan Kadar Kortisol Pascabedah Seksio Caesarea (SC) dengan Anestesi Spinal (dibimbing oleh Muh Ramli Ahmad, Syafruddin Gaus, dan Arifin Seweng).*

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh dosis pregabalin yang berbeda terhadap derajat nyeri, efek samping sedasinya, dan pencegahan respon stres pada pasien pascabedah SC dengan anestesi spinal.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental acak tersamar ganda. Sebanyak 30 pasien yang menjalani SC elektif dengan anestesi spinal menggunakan bupivakain hiperbarik 0,5% 10 mg dan adjuvan fentanil 25 mcg dibagi menjadi 3 kelompok (tiap-tiap kelompok 10 pasien), yaitu kelompok P0 (plasebo), kelompok P75 (pregabalin 75 mg), dan kelompok P150 (pregabalin 150 mg) yang diberikan sejam prabedah. Derajat nyeri, skor sedasi, dan kadar kortisol, serta perubahan dicatat dan dianalisis. Derajat nyeri dan skor sedasi dianalisis menggunakan uji Mann-Whitney, kadar kortisol dianalisis menggunakan uji One Way ANOVA, dan perubahan kadar kortisol dianalisis menggunakan uji Repeated ANOVA dengan menggunakan SPSS 20 untuk Windows. Hasil dikatakan bermakna jika nilai $p < 0,05$

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna skor *numerical rating scale* (NRS) pascabedah antara kelompok plasebo vs pregabalin ($p < 0,05$); terdapat perbedaan yang bermakna skor sedasi antara kelompok plasebo vs 150 mg dan antara kelompok 75 vs 150 mg pada 2 dan 6 jam pascabedah ($p < 0,05$); dan terdapat perbedaan yang bermakna perubahan kadar kortisol pada semua kelompok ($p < 0,05$).

Kata kunci: pregabalin, analgesia, preemptif, seksio, *caesarea*, anestesi spinal



ABSTRACT

ARDIANSYAH SIRADJUDDIN. *Comparison of The Preemptive Effects of Pregabalin 75 and 150 mg of Analgesia on Pain Degrees, Sedation Scores, and Cortisol Levels after Caesarean Section (SC) with Spinal Anesthesia (Supervised by Muh. Ramli Ahmad, Syafruddin Gaus, and Arifin Seweng)*

This study aims to determine the effects of different pregabalin doses on the degree of pain, their side effect of sedation, and prevention of stress response in postoperative C-section patients under spinal anesthesia.

This study was a double-blind randomized experimental study examining 30 samples of patients who underwent elective C-section under spinal anesthesia with 0.5% hyperbaric bupivacaine 10 mg and adjuvant fentanyl 25 mcg and divided into 3 groups (10 patients each), namely P0 group (placebo), P75 group (pregabalin 75 mg), and P 150 group (pregabalin 150 mg) given 1 hour preoperative. Pain score, sedation score, and cortisol level as well as changes were recorded and analyzed. Pain and sedation scores were analyzed using Mann-Whitney test, cortisol levels were analyzed using One Way ANOVA test, and cortisol level changes were analyzed using Repeated ANOVA test using SPSS software version 20 for Windows. Results were considered significant if p-values <0.05.

There are significant differences in postoperative Numerical Rating Scale (NRS) scores between placebo vs pregabalin group ($p < 0.05$), there are significant differences in sedation score between placebo vs 150 mg group and between 75 vs 150 mg group on 2 and 6 hours postoperative ($p < 0.05$), and there are significant differences cortisol level changes in all groups ($p > 0.05$). Preemptive administration of pregabalin 75 mg is recommended for C-section surgery because it might reduce NRS with minimal side effects of sedation.

Keywords: Pregabalin, preemptive, C-section, spinal anesthesia



DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|----------------|
| HALAMAN JUDUL..... | i |
| LEMBAR PENGESAHAN | ii |
| PERNYATAAN KEASLIAN..... | iii |
| KATA PENGANTAR | iv |
| ABSTRAK | vi |
| ABSTRACT..... | vii |
| DAFTAR ISI | viii |
| DAFTAR TABEL | x |
| DAFTAR GAMBAR | xi |
| BAB I PENDAHULUAN | |
| 1.1. Latar Belakang | 1 |
| 1.2. Rumusan Masalah | 3 |
| 1.3. Tujuan Penelitian | 3 |
| 1.4. Hipotesis Penelitian | 4 |
| 1.5. Manfaat Penelitian | 4 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | |
| 2.1. Nyeri Pascabedah | 5 |
| 2.2. Pregabalin..... | 9 |
| 2.3. Respon Stres dan Kortisol..... | 13 |
| BAB III KERANGKA TEORI | |
| 3.1. Kerangka Teori..... | 19 |
| BAB IV KERANGKA KONSEP | |
| 4.1. Kerangka Konsep | 20 |
| BAB V METODOLOGI PENELITIAN | |
| 5.1. Desain Penelitian | 21 |
| 5.2. Tempat dan Waktu Penelitian..... | 21 |
| 5.3. Populasi..... | 21 |
| 5.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel | 21 |

| | |
|--|-----------|
| 5.5. Perkiraan Besar Sampel | 21 |
| 5.6. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi | 22 |
| 5.7. Kriteria Drop Out | 23 |
| 5.8. Ijin Penelitian dan Kelaikan Etik | 23 |
| 5.9. Metode Kerja. | 23 |
| 5.10. Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel | 25 |
| 5.11. Definisi Operasional | 26 |
| 5.12. Kriteria Objektif..... | 27 |
| 5.13. Pengolahan dan Analisa Data | 28 |
| 5.14. Alur Penelitian | 29 |
| BAB VI HASIL PENELITIAN | |
| 6.1. Karakteristik Sampel..... | 30 |
| 6.2. Skor Nyeri (NRS)..... | 30 |
| 6.3. Skor Sedasi..... | 34 |
| 6.4. Kadar Kortisol..... | 35 |
| BAB VII PEMBAHASAN | |
| 7.1. Karakteristik Sampel..... | 39 |
| 7.2. Skor Nyeri (NRS) | 39 |
| 7.3. Skor Sedasi | 40 |
| 7.4. Kadar Kortisol | 41 |
| BAB VIII KESIMPULAN DAN SARAN | |
| 8.1. Kesimpulan. | 45 |
| 8.2. Saran. | 45 |
| DAFTAR PUSTAKA | 46 |

DAFTAR TABEL

| No. Tabel | Judul Tabel | Hal |
|-----------|--|-----|
| Tabel 1 | Perbandingan farmakologi gabapentin & pregabalin..... | 10 |
| Tabel 2 | Faktor-faktor yang mempengaruhi sekresi ACTH dan kortisol..... | 17 |
| Tabel 3 | Kadar kortisol plasma..... | 18 |
| Tabel 4 | Karakteristik sampel..... | 30 |
| Tabel 5 | Perbandingan NRS..... | 30 |
| Tabel 6 | Perbandingan NRS antar kelompok..... | 31 |
| Tabel 7 | Perbandingan rescue fentanyl antara kelompok plasebo dengan pregabalin 75 mg | 33 |
| Tabel 8 | Perbandingan rescue fentanyl antara kelompok plasebo dengan pregabalin 150 mg..... | 33 |
| Tabel 9 | Perbandingan rescue fentanyl antara kelompok pregabalin 75 mg dengan pregabalin 150 mg | 34 |
| Tabel 10 | Perbandingan skor sedasi..... | 34 |
| Tabel 11 | Perbandingan skor sedasi antar kelompok..... | 34 |
| Tabel 12 | Perbandingan kadar kortisol | 36 |
| Tabel 13 | Perbandingan kadar kortisol antar kelompok..... | 36 |
| Tabel 14 | Perbandingan perubahan kadar kortisol antar kelompok..... | 37 |
| Tabel 15 | Perbandingan perubahan kadar kortisol pada masing-masing kelompok..... | 38 |

DAFTAR GAMBAR

| No. Gambar | Judul Gambar | Hal |
|------------|--|-----|
| Gambar 1 | Perbandingan derajat nyeri akut berdasarkan jenis operasi..... | 6 |
| Gambar 2 | Sensitisasi perifer | 8 |
| Gambar 3 | Sensitisasi sentral..... | 9 |
| Gambar 4 | Mekanisme kerja gabapentinoid..... | 12 |
| Gambar 5 | Hubungan antara trauma pembedahan dan efek multisistem akibat respon pembedahan..... | 15 |
| Gambar 6 | Kerangka teori | 19 |
| Gambar 7 | Kerangka konsep..... | 20 |
| Gambar 8 | Alur penelitian..... | 29 |
| Gambar 9 | NRS diam kelompok plasebo, pregabalin 75 mg, dan 150 mg..... | 32 |
| Gambar 10 | NRS gerak kelompok plasebo, pregabalin 75 mg, dan 150 mg..... | 33 |
| Gambar 11 | Skor sedasi kelompok plasebo, pregabalin 75 mg, dan 150 mg..... | 35 |
| Gambar 12 | Kadar kortisol kelompok plasebo, pregabalin 75 mg, dan 150 mg..... | 37 |

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Saat ini, seksio Caesarea (SC) merupakan salah satu metode persalinan yang semakin sering dilakukan. Di seluruh dunia, angka SC meningkat dari 6,7% di tahun 1990¹ menjadi 21,1% di tahun 2018², sedangkan di Indonesia meningkat dari 9,8% di tahun 2013³ menjadi 17,6% di tahun 2018⁴. Dengan meningkatnya angka SC setiap tahun, maka penatalaksanaan anestesi yang baik dan penanganan nyeri pascabedah yang optimal diperlukan untuk mendapatkan hasil yang lebih baik.²

Nyeri pascabedah merupakan permasalahan sangat penting yang dihadapi pada pasien yang menjalani pembedahan. Penanganan nyeri pascabedah yang baik dapat menurunkan penderitaan pasien, mempercepat proses penyembuhan, rehabilitasi, dan mencegah terjadinya komplikasi. Meskipun pengetahuan kita tentang mekanisme nyeri pascabedah sudah mengalami banyak kemajuan, namun pengelolaannya masih belum optimal.⁵ Nyeri akut pascabedah yang tidak tertangani dengan baik akan berkembang menjadi nyeri kronik yang selanjutnya menjadi nyeri neuropatik.⁶

Nyeri pascabedah SC merupakan nyeri akut dengan derajat nyeri sedang hingga berat.⁷ Nyeri pascabedah ditimbulkan oleh kerusakan jaringan, respon inflamasi, dan cedera jaringan saraf. Nyeri pascabedah mempunyai karakteristik berupa sensitisasi perifer dan sentral pada sistem saraf tepi (SST) maupun pusat (SSP). Sekali terjadi sensitisasi sistem saraf, maka stimulus kuat yang cukup untuk menimbulkan nyeri akan terasa sangat nyeri (hiperalgesia), sedangkan suatu stimulus lemah yang dalam keadaan normal tidak menimbulkan nyeri akan terasa nyeri (alodinia). Pengelolaan nyeri pascabedah harus ditujukan ke arah pencegahan dan juga meminimalkan terjadinya proses sensitisasi tersebut.^{5,8,9,10}

Trauma pembedahan akan menyebabkan terjadinya respon stres yang berefek terhadap neuroendokrin, metabolik, imunologi, dan hematologi.¹¹ Efek neuroendokrin yang terjadi yaitu peningkatan pelepasan *adrenocorticotropic hormone* (ACTH) oleh kelenjar hipofise anterior, yang selanjutnya ACTH

menyebabkan korteks adrenal untuk melepaskan kortisol.¹² Efek metabolik kortisol yaitu glukoneogenesis, proteolisis dan lipolisis (yang menyebabkan peningkatan prekursor glukoneogenik), serta gangguan penggunaan glukosa oleh sel sehingga dapat terjadi hiperglikemia yang berdampak buruk pada masa perioperatif.^{13,14}

Preemptif analgesia merupakan metode pemberian analgesia sebelum pembedahan/stimulus nosiseptif untuk mencegah sensitisasi sentral oleh karena insisi dan cedera inflamasi yang terjadi intra dan pascabedah. Metode ini merupakan metode yang efektif dalam pencegahan nyeri pascabedah.¹⁵ Salah satu obat yang dapat digunakan sebagai preemptif analgesia yaitu pregabalin, dimana terdapat beberapa penelitian mengenai efikasi dari pregabalin dalam mengurangi nyeri dan konsumsi opioid pascabedah. Pregabalin merupakan analog *gamma amino butyric acid* (GABA), suatu neurotransmitter inhibitorik, namun tidak bekerja langsung pada reseptor GABA. Pregabalin berikatan dengan saluran kalsium subunit $\alpha 2-\delta$ presinaptik dan memodulasi masuknya kalsium melalui saluran tersebut, sehingga mengurangi pelepasan neurotransmitter eksitatorik berupa glutamat dan substansi P, sehingga terjadi inhibisi eksitabilitas neuron dan sensitisasi sentral.^{16,17}

Beberapa tahun belakangan ini, banyak dilakukan penelitian mengenai pemberian pregabalin preemptif untuk berbagai jenis operasi. Pada penelitian yang dilakukan oleh Lee dkk tahun 2014¹⁸, Sebastian dkk tahun 2016¹⁹, Omara dkk tahun 2019²⁰, dan Kien dkk tahun 2019²¹, didapatkan pemberian preemptif pregabalin 150 mg menurunkan skor nyeri dan konsumsi opioid pascabedah ortopedi. Penelitian yang dilakukan oleh Baloyiannis dkk tahun 2019, didapatkan pemberian preemptif pregabalin 150 mg 8 dan 1 jam prabedah menurunkan konsumsi opioid (morfin) pascabedah laparoskopi kolorektal dengan anestesi umum.²²

Hal yang berbeda pada tinjauan sistematik, meta-analisis, dan percobaan analisis sekuensial yang dilakukan oleh Fabritius dkk tahun 2017, didapatkan pregabalin memiliki efek *opioid sparring* yang minimal namun risiko terjadinya efek samping yang serius meningkat.²³ Penelitian oleh Sisa dkk tahun 2021,

didapatkan pemberian preemtif pregabalin 150 mg 1 jam prabedah tidak menurunkan konsumsi opioid, kejadian mual muntah, dan lama rawat pascabedah *robot-assisted laparoscopic prostatectomy* (RALP) dengan anestesi umum.²⁴

Hal tersebut di atas menunjukkan bahwa masih ada perdebatan mengenai manfaat pemberian preemtif pregabalin terhadap nyeri pascabedah sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan manfaat pemberian preemtif pregabalin dalam berbagai dosis (75 dan 150 mg) terhadap derajat nyeri, skor sedasi, dan kadar kortisol pada pasien pascabedah SC dengan anestesi spinal.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini antara lain:

Apakah ada perbedaan skor NRS, skor sedasi, dan kadar kortisol pada pasien yang mendapatkan preemtif plasebo, pregabalin 75, dan 150 mg pascabedah SC dengan anestesi spinal ?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Untuk membandingkan efek pemberian preemtif pregabalin 75 dan 150 mg terhadap skor NRS, skor sedasi, dan kadar kortisol pascabedah SC dengan anestesi spinal.

2. Tujuan Khusus

- a. Menilai dan membandingkan NRS diam dan gerak pada pasien yang diberikan preemtif plasebo, pregabalin 75, dan 150 mg pascabedah SC dengan anestesi spinal.
- b. Menilai dan membandingkan skor sedasi pada pasien yang diberikan preemtif plasebo, pregabalin 75, dan 150 mg pascabedah SC dengan anestesi spinal.
- c. Menilai dan membandingkan kadar kortisol pada pasien yang diberikan preemtif plasebo, pregabalin 75, dan 150 mg pascabedah SC dengan anestesi spinal.

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Skor NRS pada pasien yang mendapatkan preemtif pregabalin 150 mg lebih rendah dibandingkan 75 mg dan plasebo pascabedah SC dengan anestesi spinal.
2. Skor sedasi pada pasien yang mendapatkan preemtif pregabalin oral 150 mg lebih tinggi dibandingkan 75 mg dan plasebo pascabedah SC dengan anestesi spinal.
3. Kadar kortisol pada pasien yang mendapatkan preemtif pregabalin oral 150 mg lebih rendah dibandingkan 75 mg dan plasebo pascabedah SC dengan anestesi spinal.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan dalam pemilihan agen multimodal analgesia agar dapat menurunkan derajat nyeri dan penggunaan opioid pascabedah SC sehingga dapat mempercepat mobilisasi, mengurangi waktu dan biaya perawatan di rumah sakit.
2. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh penggunaan preemtif pregabalin oral terhadap derajat nyeri, skor sedasi, dan kadar kortisol pascabedah pada prosedur pembedahan yang lain.
3. Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan terutama ilmu anestesi.

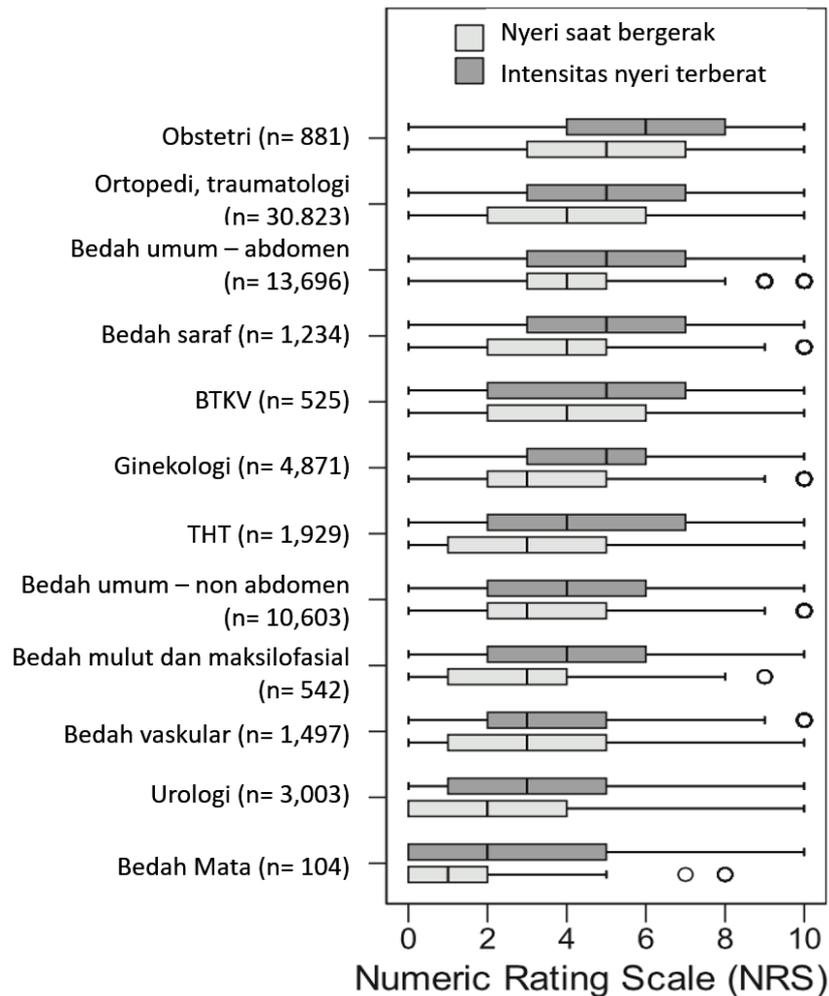
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nyeri Pascabedah

International Association for Study of Pain (IASP), mendefinisikan nyeri sebagai suatu pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan, atau menyerupai yang berhubungan dengan, cedera jaringan baik aktual maupun potensial.²⁵ Lebih dari 312 juta orang menjalani pembedahan tahun 2012 di seluruh dunia dan jumlahnya meningkat setiap tahun.²⁶ Pembedahan menyebabkan nyeri pascabedah yang perlu ditangani dengan baik untuk mengurangi penderitaan pasien, mempercepat proses penyembuhan, pemulihan, dan mencegah terjadinya komplikasi. Meskipun pengetahuan kita tentang mekanisme nyeri pascabedah sudah mengalami banyak kemajuan, namun pengelolaan nyeri pascabedah belum optimal.⁵ Nyeri akut pascabedah yang tidak tertangani dengan baik akan menyebabkan terjadinya nyeri kronik.⁶ Oleh karena itu, sangat penting untuk mengidentifikasi prosedur pembedahan yang menghasilkan nyeri hebat, sehingga kita dapat melakukan pemberian analgesia yang optimal untuk prosedur tersebut.⁷

Saat ini, pembedahan SC merupakan pembedahan paling umum pada wanita usia subur.²⁷ Perkiraan menunjukkan tingkat kejadian nyeri pascabedah SC sebesar 77,4% hingga 100%, dengan intensitas nyeri tinggi, sehingga perlu mendapat perhatian khusus.^{28,29,30} Selain itu, prosedur ini berlangsung pada kondisi yang melibatkan perubahan hormonal dan emosional yang cukup besar terkait dengan kehamilan dan kehadiran bayi, yang secara negatif dapat mempengaruhi nyeri pascabedah, mengingat sifat multidimensi dari pengalaman nyeri itu sendiri.^{25,31}



Gambar 1. Perbandingan derajat nyeri akut berdasarkan jenis operasi.

Dikutip dari: Gerbershagen HJ, Aduckathil S, Wijck AJM, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery. *Anesthesiology*. 2013;118(4):934-44.

Pembedahan menyebabkan peristiwa yang bersifat bifasik terhadap tubuh yang berdampak pada pengelolaan nyeri. Selama pembedahan terjadi kerusakan jaringan tubuh sedangkan pada periode pascabedah terjadi proses inflamasi pada jaringan tersebut. Selain itu, dapat pula terjadi kerusakan maupun iritasi akibat inflamasi dari jaringan saraf perifer di daerah pembedahan. Hal-hal tersebut akan mengakibatkan sensitisasi serabut saraf sensorik. Pada tingkat perifer terjadi penurunan nilai ambang reseptor nyeri, sedangkan pada tingkat sentral terjadi peningkatan eksitabilitas neuron spinal.¹⁰ Akibat perubahan sensitisasi ini, menyebabkan suatu stimulus noxious kuat yang normal menyebabkan nyeri kini dirasakan sangat nyeri (hiperalgesia), suatu stimulus lemah yang normal tidak

menyebabkan nyeri kini terasa nyeri (alodinia), dan nyeri menetap walaupun stimulus sudah dihentikan (*prolonged pain*). Oleh karena itu pengelolaan nyeri pascabedah seyogyanya ditujukan ke arah pencegahan atau meminimalkan terjadinya kedua proses sensitisasi tersebut.^{9,10}

Terdapat 5 proses yang terjadi pada suatu nosisepsi:^{32,34}

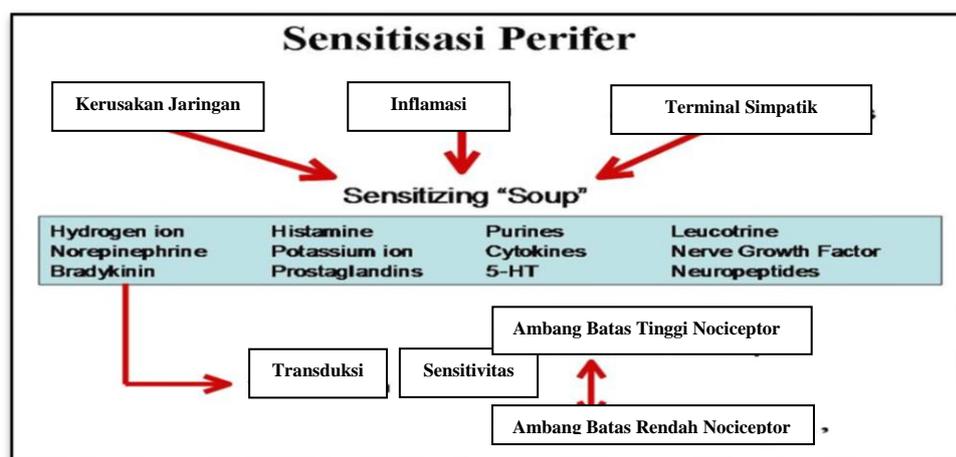
1. Proses transduksi, merupakan proses perubahan rangsang nyeri menjadi suatu aktifitas listrik yang akan diterima di ujung saraf. Rangsang ini dapat berupa rangsang fisik (tekanan), suhu, atau kimia. Awal kerusakan dan inflamasi menyebabkan serabut saraf A δ dan C mengalami perubahan yang disebut sensitisasi, peningkatan aktivitas nosiseptor yang normalnya tenang dan perubahan aktivitas kanal ion dan reseptor membran. Proses transduksi ini dapat dihambat oleh OAINS.
2. Proses konduksi, merupakan penyaluran aksi potensial dari ujung nosisepsi perifer melalui serabut saraf bermielin dan tidak bermielin hingga ujung presinaps. Ujung presinaps kemudian berhadapan dengan interneuron dan neuron orde dua. Interneuron dapat memfasilitasi atau menghambat transmisi sinyal ke neuron orde dua. Proses ini dapat dihambat oleh anestesi lokal.
3. Proses transmisi, merupakan penyaluran aksi potensial dari ujung nosisepsi perifer melalui serabut saraf bermielin dan tidak bermielin hingga ujung presinaps. Ujung presinaps kemudian berhadapan dengan interneuron dan neuron orde dua. Interneuron dapat memudahkan atau menghambat transmisi sinyal ke neuron orde dua. Proses ini dapat dihambat oleh anestesi lokal.
4. Proses modulasi, adalah proses interaksi antara sistem analgesik endogen yang dihasilkan oleh otak dengan rangsang noksius yang masuk di kornu dorsalis medulla spinalis. Analgesik endogen (enkefalin, endorfin, serotonin, noradrenalin) dapat memblok rangsang noksius pada kornu dorsalis medulla spinalis. Artinya kornu dorsalis sebagai pintu dapat terbuka dan tertutup untuk menyalurkan rangsang noksius ke neuron orde dua tergantung dari peran dari analgesik endogen tersebut. Proses modulasi ini dipengaruhi oleh pendidikan, motivasi, status emosional, dan kultur seseorang. Proses modulasi inilah yang menyebabkan persepsi nyeri menjadi sangat subyektif orang per orang dan

sangat ditentukan oleh makna atau arti suatu rangsang noksius. Proses modulasi ini dapat dipengaruhi oleh pemberian opioid eksogen dan gabapentinoid.

- Persepsi adalah hasil akhir dari interaksi yang kompleks dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang pada akhirnya menghasilkan suatu proses subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri.

Sensitisasi perifer

Pembedahan menyebabkan kerusakan jaringan dan proses inflamasi, yang akan menyebabkan pelepasan mediator inflamasi seperti K, serotonin, bradikinin, substansi P, histamin, prostaglandin, dan lain-lain. Hal tersebut mengakibatkan sensitisasi dari serabut saraf A δ dan C. Substansi P yang dilepaskan di perifer mengakibatkan vasodilatasi dan sensitisasi lebih lanjut dari serabut saraf A δ dan C. Mediator kimia lainnya, seperti ATP dan proton, dapat secara langsung mengaktifkan ujung nosiseptor perifer, menandakan adanya jaringan yang meradang dan menghasilkan rasa sakit. Sitokin proinflamasi yang dilepaskan dari jaringan yang rusak, seperti *tumor necrotizing factor-alpha* (TNF- α), dapat berkontribusi pada sensitisasi perifer dengan aktivasi langsung serat nosiseptif.^{8,10}

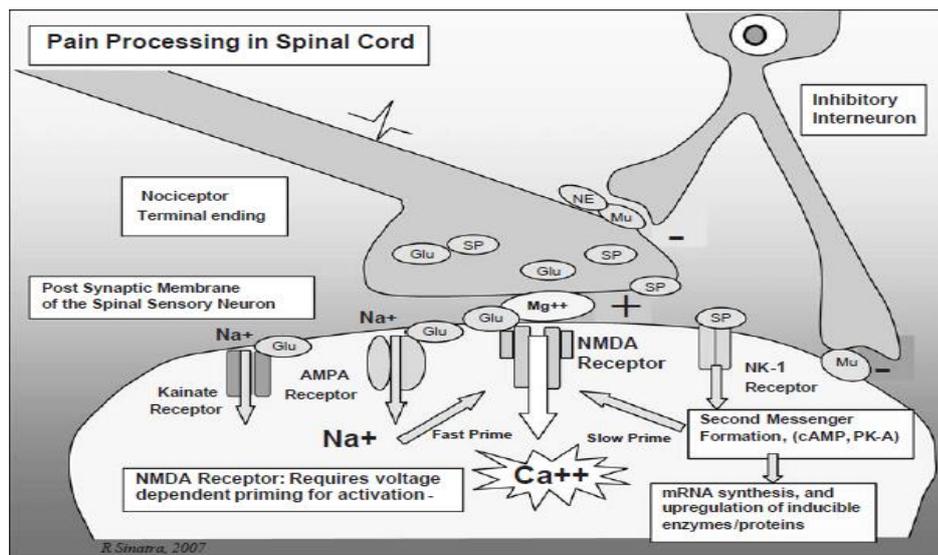


Gambar 2. Sensitisasi perifer.

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

Sensitisasi sentral

Setelah lesi saraf perifer, aktivasi berkelanjutan yang kuat dari nosiseptor aferen (terutama nosiseptor serat C) dapat menyebabkan sensitisasi neuron kornu dorsalis. Hal ini dapat mengakibatkan perubahan sifat fisiologis neuron kornu dorsalis yaitu peningkatan *receptive field*, ambang batas yang lebih rendah (neuron mulai tereksitasi sebagai respons terhadap input aferen ambang rendah yang sebelumnya terlalu lemah untuk membangkitkan pelepasan potensial aksi), peningkatan besarnya pelepasan potensial aksi sebagai respons terhadap input nosiseptif, dan peningkatan aktivitas impuls spontan. Perubahan ini dianggap secara signifikan berkontribusi pada hiperalgesia, alodinia, dan nyeri spontan yang diakibatkan oleh lesi saraf perifer.^{8,10}



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.

2.2 Pregabalin

Pregabalin merupakan suatu molekul sintetik baru yang analog dengan GABA, suatu neurotransmitter inhibitorik, seperti halnya gabapentin yang dapat bekerja sebagai penghambat hipereksitabilitas neuron dengan cara memodulasi aktivitas dari saluran kalsium. Walaupun analog dengan GABA, namun pregabalin

tidak bekerja langsung pada reseptor GABA melainkan dengan cara memodifikasi pelepasan GABA sinaptik atau non-sinaptik.^{35,36,37}

Mekanisme kerja pregabalin masih belum diketahui dengan baik, namun pregabalin diketahui memiliki interaksi yang mirip dengan tempat pengikatan gabapentin dan profil farmakologisnya juga serupa. Pregabalin bekerja pada saluran kalsium subunit $\alpha 2\text{-}\delta$ presinaps dengan afinitas pengikatan dan potensi 6 kali lebih kuat daripada gabapentin. Saluran ini tersebar secara luas pada sistem saraf pusat dan tepi presinaps.^{35,36} Saluran kalsium terbagi menjadi 6 kelas berdasarkan ketergantungan voltase, kinetik, dan sensitifitas terhadap obat yaitu P-, Q-, N-, L-, T- dan R-. Pregabalin memiliki efek pada saluran kelas L-, T- dan N. Kelas N berperan pada proses sensitisasi nyeri. Saluran ini juga dibagi menjadi 5 subunit. Peranan pregabalin terhadap subunit $\alpha 2\text{-}\delta$ yaitu memodulasi masuknya kalsium pada saraf terminal dan menurunkan pelepasan beberapa neurotransmitter seperti glutamat dan substansi P sehingga memiliki aktivitas sebagai analgetik, antikejang, dan anticemas.^{36,37}

Tabel 1. Perbandingan farmakologi gabapentin dan pregabalin.

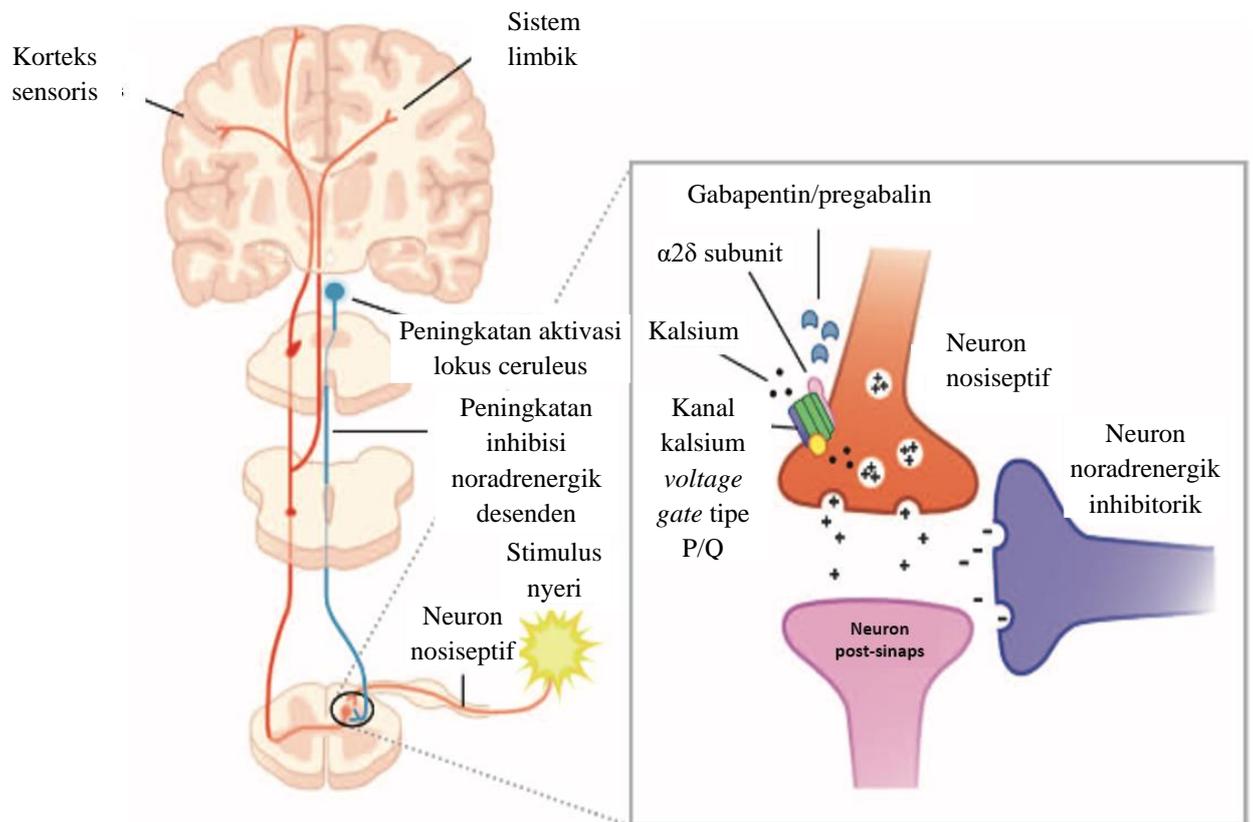
| Aspek yang dibandingkan | Gabapentin | Pregabalin |
|----------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Bioavailabilitas | 27-60% | 90% |
| Tmax (jam) | 2-3 | 1 |
| Pengikatan dengan protein plasma | <3% | 0 |
| Potensi | + | +++++ |
| T1/2 (jam) | 5-7 | 5,5-6,7 |
| Metabolisme | Tidak | Tidak |
| Eliminasi | Ginjal (100% tidak diubah) | Ginjal (92-99% tidak diubah) |
| Jadwal dosis | 3x sehari | 2 atau 3x sehari |
| Dosis | 1.800-3.600 mg/hari | 150-600 mg/hari |
| Waktu mencapai dosis efektif | 9 hari | 1 hari |

Dikutip dari: Widyadharna IPE. Efektivitas pregabalin untuk terapi nyeri kronis: *evidence-based review*. CDK-226. 2015;42(3):204-7.

Peningkatan regulasi subunit $\alpha 2\text{-}\delta$ pada saluran kalsium berperan penting dalam hipersensitisasi. Melalui proses pengikatan pada saluran kalsium, pregabalin berperan menghambat eksitabilitas neuron dan menurunkan sensitisasi sentral. Proses inhibisi ini terjadi, khususnya pada area-area di sistem saraf pusat yang padat sinaps, seperti neokorteks, amigdala, dan hipokampus. Aktivitas ektopik ini akan diturunkan, sementara fungsi normalnya tidak dipengaruhi. Pregabalin juga

tidak aktif pada reseptor GABA_A dan GABA_B, tidak dikonversi menjadi GABA dan antagonis GABA, dan tidak mengganggu uptake dan degradasi GABA.^{36,38,39}

Pregabalin bekerja menghambat pelepasan glutamat presinaps dan postsinaps pada sistem saraf pusat.^{37,38} Glutamat merupakan asam amino eksitatorik yang dilepaskan jika ada stimulus nyeri.⁴⁰ Glutamat akan berinteraksi dengan reseptor subtype (neuron orde dua) termasuk reseptor inotropik, seperti *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid* (AMPA), *N-methyl-D-aspartate* (NMDA), kainite, dan reseptor glutamat metabotropik. Dengan adanya stimulus berulang, glutamat akan mengikat reseptor AMPA menyebabkan terbukanya saluran natrium dan kalsium, masuknya kedua ion ini menghasilkan potensial aksi.^{38,39} Pelepasan glutamat terus-menerus karena stimulus nyeri, akan menyebabkan akumulasi pada reseptor ini, sehingga melepaskan ion Mg²⁺ (penstabil reseptor NMDA) dari reseptor NMDA dan memperlama durasi terbukanya *NMDA receptor-coupled ion channel*. Aktivasi *NMDA receptor-coupled ion channel* menyebabkan depolarisasi sel dan menginduksi masuknya kalsium. Stimulasi reseptor NMDA ini akan memproduksi sensitisasi sentral, sehingga stimulus yang sedikit saja akan dapat mengaktifasi neuron orde dua di medulla spinalis. Sensitisasi sentral ini akan bermanifestasi sebagai amplifikasi respons terhadap stimulus (hiperalgesia), penyebaran sensitivitas nyeri pada lokasi cedera (hiperalgesia sekunder), dan penurunan ambang nyeri sehingga dapat timbul nyeri spontan. Mekanisme inilah yang dihambat melalui penghambatan glutamat, sehingga impuls nyeri akan dihambat. Dengan tertekannya sensitisasi sentral, transisi dari nyeri akut menjadi nyeri kronis pascabedah dapat dicegah.^{36,37,41}



Gambar 4. Mekanisme kerja gabapentinoid.

Dikutip dari: Schmidt PC, Ruchelli G, Mackey SC, Carrol IR. Perioperative gabapentinoids: choice of agent, dose, timing, and effects on chronic postsurgical pain. *Anesthesiology*. 2013;119(5):1215-21.

Pregabalin dapat diberikan 1-2 jam prabedah sebagai analgesia preemptif ataupun diberikan pascabedah sebagai adjuvant. Rasionalitas dibalik analgesia preemptif adalah pemberian antinosiseptif sebelum pembedahan lebih efektif menurunkan nyeri pascabedah dibanding pemberian pada awal pascabedah. Intensitas paling tinggi nyeri akut pascabedah terjadi saat awal timbulnya trauma. Pemberian pregabalin 1-2 jam prabedah akan menyebabkan terjadinya waktu kadar puncak plasma obat tercapai saat stimulus pertama pembedahan sehingga kemampuan untuk menghambat pengeluaran neurotransmitter eksitatori dan mencegah sensitisasi neuron kornu dorsalis medulla spinalis dan otak semakin besar dibandingkan pemberian pada awal pascabedah.^{16,42}

Gabapentinoid dapat ditoleransi dengan baik. Meskipun pregabalin secara umum hanya sedikit memiliki interaksi dengan beberapa obat, pregabalin terkadang

dapat menyebabkan sakit kepala, pusing, mulut kering, dan sedasi yang dapat dikurangi dengan memberikan dosis yang lebih kecil dan titrasi secara perlahan-lahan. Dapat juga dijumpai efek samping berupa mulut kering, gangguan kognitif, dan cara berjalan pada pasien usia tua. Obat ini juga harus dikurangi dosisnya pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Dalam hal ini penyesuaian dosis dapat diatur sesuai dengan klirens kreatinin.^{16,42}

Beberapa efek samping yang pernah dilaporkan antara lain penelitian Ramsay tahun 1995 adalah somnolen (20%), pusing (18%), ataksia (13%), kelemahan (11%). Penelitian lain yang dilakukan oleh McLean dkk terhadap 2216 pasien dimana mereka meneliti mengenai keamanan gabapentin sebagai terapi tambahan untuk kejang, didapatkan efek samping berupa somnolen (15,2%), pusing (10,9%), asthenia (6,0%), dan efek yang paling serius yaitu kejang (0,9%).^{16,42}

2.3 Respon Stres dan Kortisol

SSP memainkan peran kunci dalam terjadinya rangkaian respon inflamasi. SSP mempengaruhi berbagai organ melalui sinyal neurohumoral dan endokrin. Respon neuroendokrin terhadap pembedahan ditandai oleh dua jalur utama: aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HHA) dan aksis simpatis-adrenal-medulla (SAM). Pada aksis HHA, aktivasi stres dimulai di nukleus paraventrikel hipotalamus, yang menyekresi *releasing hormones* (RH). RH yang diproduksi oleh hipotalamus mengontrol kelenjar hipofisis. Hipotalamus juga menggunakan kontrol neural langsung pada kelenjar hipofisis posterior.^{12,14}

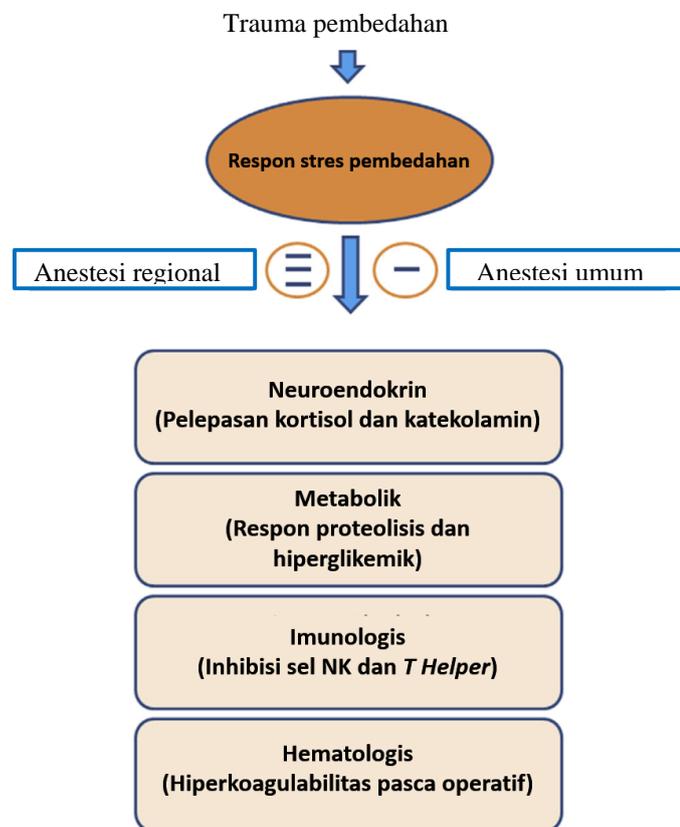
Tubuh bereaksi terhadap stimuli eksternal, dari yang kecil hingga besar, lokal maupun umum. Respon umum terjadi dalam bentuk reaksi endokrin, metabolik, dan biokimia di seluruh tubuh. Besarnya respon sangat tergantung pada derajat keparahan, intensitas, dan durasi stimulus. Untuk memicu refleksi tersebut dan memunculkan hubungan substansi yang kompleks antara aksis hipotalamus-hipofisis, maka sistem hormon neuroendokrin klasik dan sistem saraf otonom dirangsang dan disebut sebagai respon stres. Respon lokal sangat penting untuk penyembuhan dan melawan infeksi. Proses ini melibatkan mediator-mediator,

produk sel endotel vaskuler, dan produk sel tunggal. Respon stres menyebabkan sekresi beberapa hormon anabolik dan katabolik yang menyebabkan hipermetabolisme, dengan akselerasi sebagian besar reaksi biokimia. Respon ini berperan sebagai mekanisme kompensasi dan memberikan peluang maksimum untuk bertahan karena peningkatan fungsi kardiovaskuler, cadangan cairan, dan suplai peningkatan kebutuhan energi yang membutuhkan substrat. Jika respon stres memanjang, status hipermetabolik yang berlanjut dapat menyebabkan habisnya komponen penting tubuh seperti glukosa, lemak, protein, dan mineral. Nyeri dapat mengaktifkan respon stres. Sinyal saraf aferen dari jaringan yang mengalami trauma berkumpul pada hipotalamus dan memediasi aksis hipotalamus-hipofisis untuk mensekresi kortisol. Nyeri juga merupakan inisiator kuat dari aksis simpato-adrenal. Suatu impuls nyeri akan segera mengaktifkan tonus simpatis dan meningkatkan sekresi katekolamin.^{11,12}

Stres pembedahan merupakan suatu kondisi perubahan yang terjadi di berbagai sistem di dalam tubuh. Meningkatnya ACTH menginduksi pelepasan kortisol yang berlebihan sehingga menyebabkan terjadinya resistensi insulin dan peningkatan kadar glukosa darah. Hal ini akan berdampak negatif, dimana hiperglikemia yang telah terbukti meningkatkan infeksi luka pascabedah. Selain itu terjadi perubahan imunologi selama pembedahan, adanya peningkatan infiltrasi leukosit ke daerah luka, dan meningkatnya kadar sel dendritik pada sirkulasi. Stres pembedahan juga telah terbukti memiliki efek immunosupresif, mengurangi kemampuan sel *natural killer* (NK) respon sel-T. Respon neuroendokrin juga memainkan peran penting dalam stres pembedahan. Perubahan metabolik sekunder akibat stres pembedahan termasuk peningkatan proteolisis pascabedah, yang menyebabkan kerusakan jaringan otot.^{11,12}

Kelenjar hipofisis anterior mensintesis enam hormon utama, yaitu kortikotropin, somatotropin, prolaktin, tirotropin, folitropin, dan lutropin. Sekresi kortikotropin, somatotropin, dan prolaktin meningkat pada keadaan stres. Konsentrasi hormon hipofisis anterior lainnya tidak berubah bermakna selama stres pembedahan. Peran utama respon stres terhadap pembedahan dimainkan oleh kortikotropin. Kortikotropin mendorong produksi kortisol pada korteks adrenal.

Sekresi kortisol meningkat beberapa menit setelah pembedahan dan konsentrasi kortisol mencapai maksimum (>1.500 mmol/L) pada sekitar 4-6 jam pascabedah, tergantung pada beratnya trauma pembedahan. Mekanisme umpan balik bekerja sehingga peningkatan konsentrasi kortisol sirkulasi menghambat sekresi kortikotropin oleh kelenjar hipofisis. Tetapi mekanisme ini tampaknya tidak efektif pada periode pascabedah dan konsentrasi hormon masih tinggi. Kortisol mendorong pemecahan protein dan glukoneogenesis di hepar serta menghambat penggunaan glukosa oleh sel. Efek ini menyebabkan peningkatan konsentrasi gula darah.^{12,14}



Gambar 5. Hubungan antara trauma pembedahan dan efek multisistem akibat respon pembedahan.

Dikutip dari: Iwasaki M, Edmonsosn M, Sakamoto A. Anesthesia, surgical stress, and “long-term” outcomes. *Acta Anaesth Taiwanica*. 2015;53(3):99-104.

Glukokortikoid utama yang dihasilkan pada manusia adalah kortisol, yang disintesis utamanya pada zona fasikulata dan dengan jumlah yang lebih sedikit

dihasilkan pada zona retikularis. Oleh karena itu, zona fasikulata mengandung semua enzim yang dibutuhkan untuk merubah kolesterol menjadi kortisol, *cholesterol desmolase*, yang merubah kolesterol menjadi *pregnenolone*, *17 α -hydroxylase*, yang menghidroksilasi *pregnenolone* untuk membentuk *17-hydroxypregnenolone*, *3 β -hydroxysteroid dehydrogenase*, yang mengubah *17-hydroxypregnenolone* menjadi *17-hydroxyprogesterone*, dan *21 β -hydroxylase* dan *11 β -hydroxylase*, yang menghidroksilasi *hydroxylate* pada C11 dan C21 menghasilkan produk akhir yaitu kortisol. Menariknya, terdapat variasi pada beberapa langkah jalur biosintesis kortisol, contohnya, hidroksilasi pada C17 dapat terjadi sebelum atau setelah aksi dari *3 β -hydroxysteroid dehydrogenase*. Glukokortikoid diperlukan dalam hidup. Jika korteks adrenal dihilangkan atau tidak berfungsi, glukokortikoid eksogen harus diberikan karena jika tidak, maka bisa terjadi kematian. Kerja glukokortikoid (kortisol) penting dalam glukoneogenesis, respon pembuluh darah terhadap katekolamin, penekanan respon imun dan inflamasi, dan untuk modulasi fungsi sistem saraf pusat.^{43,44}

Aksi utama dari kortisol adalah untuk meningkatkan glukoneogenesis dan penyimpanan glikogen. Secara keseluruhan, efek dari kortisol adalah katabolik dan diabetogenik. Kortisol mempengaruhi sintesis protein, lemak, dan karbohidrat. Kortisol meningkatkan katabolisme protein pada otot dan menurunkan sintesis protein baru, oleh karena itu memberikan asam amino tambahan untuk glukoneogenesis pada hati. Kortisol meningkatkan lipolisis, yang menyediakan gliserol tambahan untuk glukoneogenesis di hati. Akhirnya, kortisol menurunkan penggunaan glukosa oleh jaringan dan menurunkan sensitifitas insulin pada jaringan lemak. Glukokortikoid diperlukan untuk daya tahan selama puasa, karena hormon tersebut menstimulasi jalur glukoneogenesis. Pada keadaan hipokortisolisme (seperti insufisiensi adrenal primer, penyakit Addison) terjadi hipoglikemi. Pada hiperkortisolisme (seperti sindrom Cushing) terjadi hiperglikemik. Kortisol diperlukan untuk mempertahankan tekanan darah normal dan berperan pada arteriol dalam meningkatkan produksi reseptor adrenergik α_1 . Pada jalur ini, kortisol dibutuhkan untuk respon vasokonstriksi terhadap

katekolamin pada arteriol. Pada keadaan hipokortisolisme, bisa terjadi hipotensi; sedangkan pada hiperkortisolisme terjadi hipertensi.^{43,44}

Kortisol memiliki tiga aksi yang berpengaruh dalam respon inflamasi tubuh terhadap trauma dan iritan. Kortisol memicu sintesis *lipocortin*, penghambat enzim *phospholipase A2*. *Phospholipase A2* membebaskan asam arakhidonat dari membran fosfolipid dan menyediakan prekursor untuk prostaglandin dan leukotrien yang memediasi respon inflamasi. Oleh karena itu, komponen ini terhadap efek antiinflamasi kortisol didasari atas penghambatan sintesis prekursor prostaglandin dan leukotrien. Kortisol menghambat pelepasan histamin dan serotonin dari sel mast dan trombosit. Kortisol menghambat produksi IL-2 dan proliferasi limfosit T, yang juga penting dalam imunitas seluler. Glukokortikoid eksogen dapat diberikan secara terapeutik untuk menekan respon imun dan mencegah respon penolakan dari organ transplantasi.^{43,44}

Tabel 2. Faktor-faktor yang mempengaruhi sekresi ACTH dan kortisol.

| Faktor yang meningkatkan | Faktor yang menghambat |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Menurunnya kadar kortisol dalam darah - Perubahan pola tidur - Stress, hipoglikemi, pembedahan, trauma - ADH - Agonis α-adrenergik - Penghambat β-adrenergik - Serotonin | <ul style="list-style-type: none"> - Meningkatnya kadar kortisol dalam darah - Opioid - Somatostatin |

Dikutip dari: Costanzo LS. Endocrine physiology. In: Physiology, 6thEd. Philadelphia: Elsevier; 2018. p.395-460.

Kortisol menghambat pembentukan tulang dengan menurunkan sintesis kolagen tipe I (komponen utama dari matriks tulang), menurunkan produksi osteoblast, dan menurunkan penyerapan Ca^{2+} di dalam usus. Kortisol meningkatkan laju filtrasi glomerulus dengan membuat arteriol aferen ber vasodilatasi, sehingga meningkatkan aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus. Reseptor glukokortikoid ditemukan pada otak, khususnya pada sistem limbik. Kortisol menurunkan pola tidur *rapid eye movement* (REM), meningkatkan pola tidur *slow-wave*, dan meningkatkan waktu bangun (kadar ACTH dan kortisol banyak pada saat sebelum bangun).^{43,44}

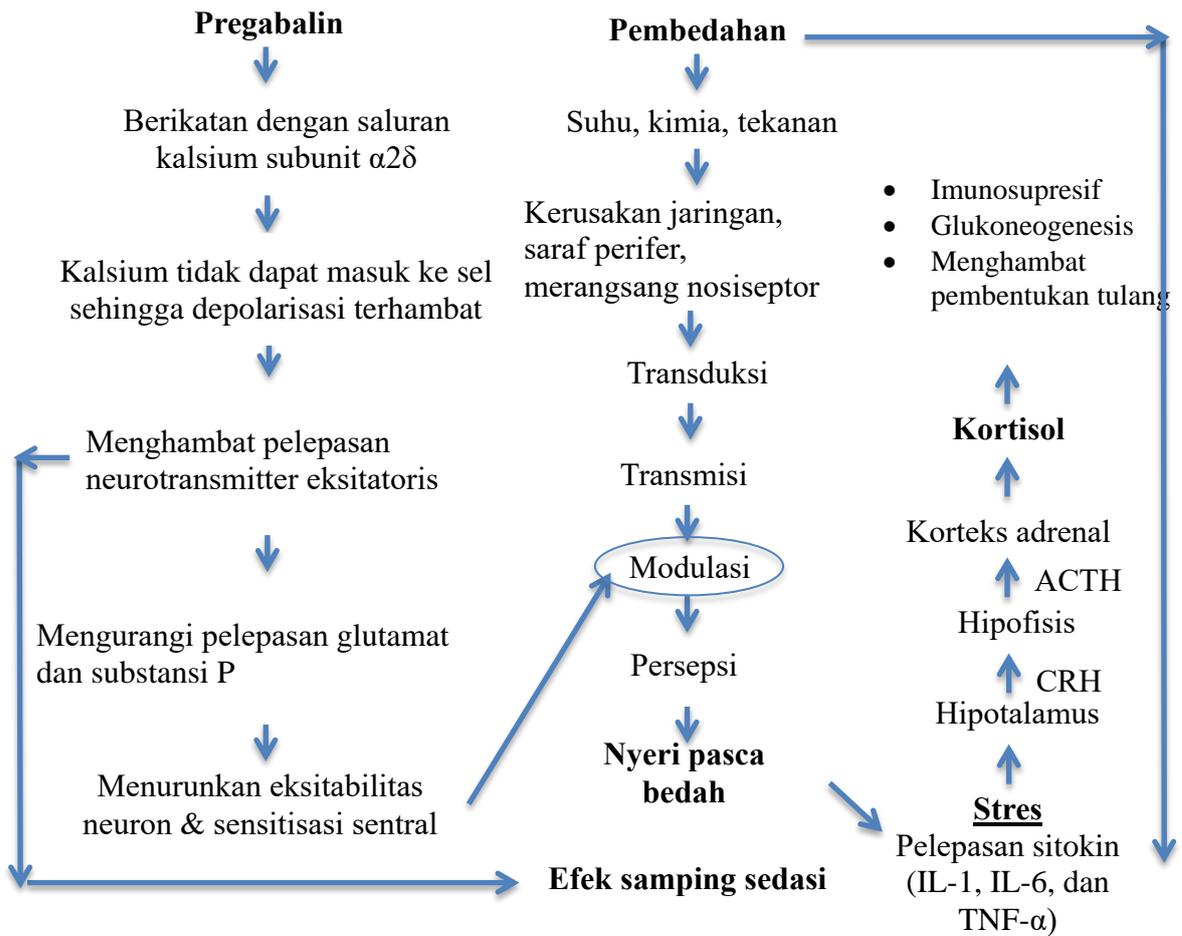
Tabel 3. Kadar kortisol plasma.

| | $\mu\text{g/Dl}$ | nmol/L |
|---------------|--|-----------------|
| Dewasa | | |
| 08:00-10.00 | 5-28 | 138-773 |
| 16:00-18:00 | 2-14 atau $\frac{1}{2}$ dari kadar kortisol pagi | 55-386 |
| 20:00 | <50% kadar kortisol pagi | |
| Anak | | |
| 08:00-10.00 | 15-25 | 414-690 |
| 16:00-18:00 | 5-10 atau $\frac{1}{2}$ dari kadar kortisol pagi | 138-276 |
| 20:00 | <50% kadar kortisol pagi | |

Dikutip dari:Chernecky CC, Berger BJ. Cortisol - plasma or serum. In: Laboratory tests and diagnostic procedures,6th Ed. St. Louis: Elsevier; 2013. p. 688-9.

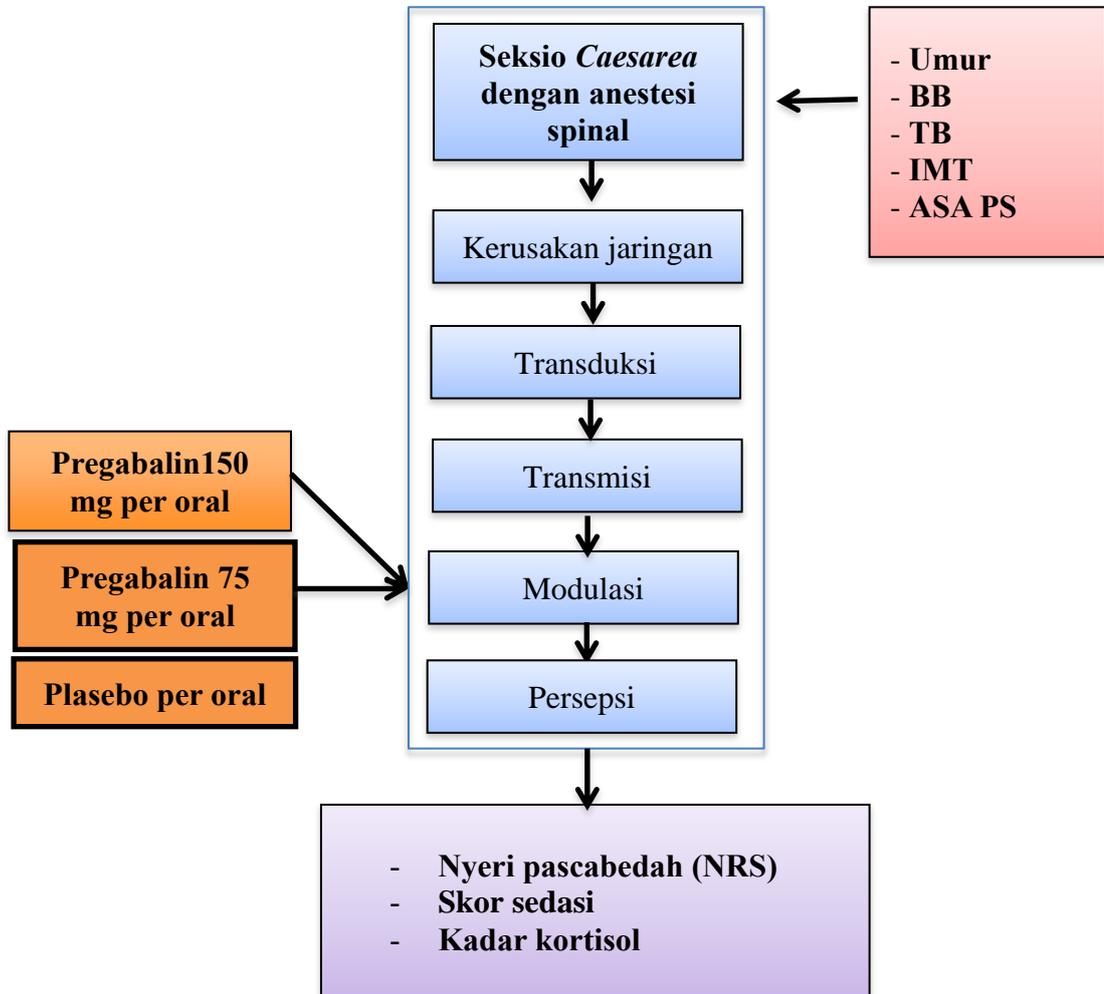
Stres pembedahan menyebabkan pelepasan sitokin (TNF- α , IL-1, dan IL-6) dan mempresipitasi respon neuroendokrin dan simpatoadrenal yang menyebabkan respon fisiologis yang merusak, terutama pada pasien yang berisiko tinggi. Penurunan sekresi hormon anabolik seperti insulin dan testosteron dan peningkatan sekresi hormon katabolik seperti kortisol, glukagon, hormon pertumbuhan, dan katekolamin menandai respon neuroendokrin. Hasil akhir proses ini adalah hiperglikemia dan keseimbangan nitrogen negatif yang mengakibatkan gangguan penyembuhan luka, atrofi otot, *fatigue*, dan gangguan imunokompetensi.^{32,46}

BAB III
KERANGKA TEORI

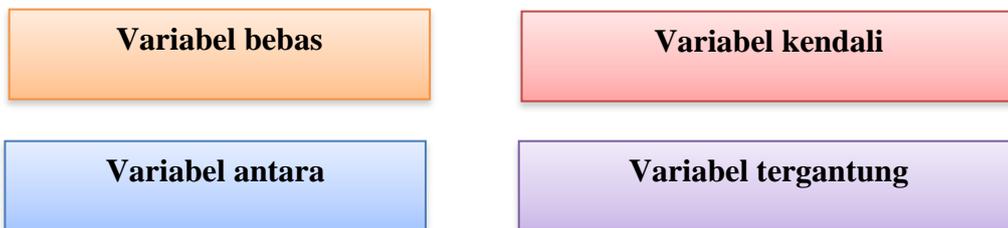


Gambar 6. Kerangka teori

BAB IV
KERANGKA KONSEP



Keterangan:



Gambar 7. Kerangka konsep