

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN ANALGETIK PREVENTIF ANTARA KOMBINASI
IBUPROFEN 400 MG DAN PARACETAMOL 1 G INTRAVENA
DENGAN IBUPROFEN 800 MG INTRAVENA TERHADAP
DERAJAT NYERI DAN KADAR SUBSTANSI P
PASCABEDAH SEKSIO CAESAREA
DENGAN ANESTESI SPINAL**

*Comparison of Preventive Analgesics between the Combination of Ibuprofen 400
Mg and Paracetamol 1 G Intravenous with Ibuprofen 800 Mg Intravenous
on the Degree of Pain and Substance P Levels after Caesarean Section
with Spinal Anesthesia*



**ABDULLAH SYAWAL
C113216102**

**DIBAWAKAN SEBAGAI SALAH SATU TUGAS PADA
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**PERBANDINGAN ANALGETIK PREVENTIF ANTARA KOMBINASI
IBUPROFEN 400 MG DAN PARACETAMOL 1 G INTRAVENA
DENGAN IBUPROFEN 800 MG INTRAVENA TERHADAP
DERAJAT NYERI DAN KADAR SUBSTANSI P
PASCABEDAH SEKSIO CAESAREA
DENGAN ANESTESI SPINAL**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan Oleh:

ABDULLAH SYAWAL

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

PERBANDINGAN ANALGETIK PREVENTIF ANTARA KOMBINASI IBUPROFEN 400 MG DAN PARACETAMOL 1 G INTRAVENA DENGAN IBUPROFEN 800 MG INTRAVENA TERHADAP DERAJAT NYERI DAN KADAR SUBTANSI P PASCAH BEDAH SEKSIO CAESAREA DENGAN ANESTESI SPINAL

Disusun dan diajukan oleh :

dr. Abdullah Syawal

Nomor Pokok : C113216102

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 Mei 2022

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-KMN-KAO
NIP. 19590323 198702 1 001


Dr. Nur Surya Wirawan, M.Kes, Sp.An-KMN, FIPM
NIP. 19820422 200801 1 007

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. 19741031 200801 1 009


Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Abdullah Syawal
No. Pokok : C113216102
Program Studi : Anestesiologi dan Terapi Intensif

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul “PERBANDINGAN ANALGETIK PREVENTIF ANTARA KOMBINASI IBUPROFEN 400 MG DAN PARACETAMOL 1 G INTRAVENA TERHADAP DERAJAT NYERI DAN KADAR SUBSTANSI P PASCA BEDAH SEKSIO CAESAREA DENGAN ANESTESI SPINAL” 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, Juni 2022

Yang menyatakan,



Abdullah Syawal

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 ANALGETIK PREVENTIF ANTARA KOMBINASI IBUPROFEN 400 MG DAN PARACETAMOL 1 G INTRAVENA TERHADAP DERAJAT NYERI DAN KADAR SUBSTANSI P PASCA BEDAH SEKSIO CAESAREA 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 izin 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. Jamaluddin Jompa, M. Si selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar
2. Ibu Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes., Sp.PD-KGH. Sp.GK. selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Bapak dr. Agussalim Bukhari, Sp.GK, Ph.D selaku wakil dekan bidang akademik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Bapak Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-KMN-KAO selaku pembimbing I dan Bapak dr. Nur Surya Wirawan, M.Kes, Sp.An-KMN selaku pembimbing II atas kesabaran dan ketekunan dalam menyediakan waktu untuk menerima konsultasi peneliti.

5. Bapak DR. dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An-KMN, Ibu dr. Madonna, Sp.An-KMN dan Ibu dr. Ratnawaty, Sp.An-KMN selaku tim penguji yang telah memberikan arahan dan masukan yang bersifat membangun untuk penyempurnaan penulisan. Seluruh keluarga; orang tua, mertua, istri dan anak-anakku yang telah memberikan dorongan dan dukungan baik moral, materil, serta doa yang tulus.
6. 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.
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. Di samping itu peneliti juga berharap semoga penelitian ini bermanfaat bagi peneliti dan bagi nusa dan bangsa.

Makassar, 31 Mei 2022

Peneliti

Abdullah Syawal

ABSTRAK

ABDULLAH SYAWAL. *Perbandingan Analgetik Preventif antara Kombinasi Ibuprofen 400 Mg dan Paracetamol 1 G Intravena dengan Ibuprofen 800 Mg Intravena terhadap Derajat Nyeri dan Kadar Substansi Pascabedah Seksio Caesarea dengan Anestesi Spinal* (dibimbing oleh Muh. Ramli Ahmad dan Nur Surva Wirawan).

Nyeri pascabedah seksio Caesarea (SC) merupakan permasalahan sangat penting yang dihadapi pada pasien pascabedah. Nyeri pascabedah sebagian besar merupakan nyeri nosiseptif akut akibat cedera jaringan. Analgesia preventif mencegah nyeri, aferen sensorik dan sensitisasi saraf pusat sebelum stimulasi nosiseptif. Membandingkan efek pemberian analgetik preventif antara kombinasi ibuprofen 400 mg dan parasetamol 1 g intravena dengan ibuprofen 800 mg intravena terhadap skor NRS dan kadar substansi P (SP) pascabedah SC dengan anestesi spinal. Penelitian ini menggunakan pendekatan uji klinis acak tersamar ganda. Sampel terdiri atas 2 kelompok yakni K1 (kelompok yang mendapatkan ibuprofen 400 mg dan Parasetamol 1 g intravena 30 menit prabedah) dan P2 (kelompok yang mendapatkan Ibuprofen 800 mg intravena 30 menit prabedah) dilanjutkan pascabedah dengan jumlah sampel masing-masing 15 orang. Data dianalisis menggunakan uji statistik Mann Whitney dan independent T test dengan tingkat kemaknaan $\alpha=0,05$. NRS diam dan gerak pada jam ke 4, 8 dan 12 pascabedah SC pada kelompok K1 lebih rendah dibandingkan dengan kelompok K2 dengan nilai $p<0,05$. Kadar SP didapatkan perbedaan bermakna dengan nilai $p<0,05$ pada 4 jam dan perubahan 8 jam pascabedah (2 jam pre-8 jam pascabedah) yaitu kadar SP pada kelompok K1 lebih rendah dan pada K2. Skor NRS diam, gerak, dan kadar SP pada preventif ibuprofen 400 mg dan parasetamol 1 g intravena lebih rendah dibandingkan ibuprofen 800 mg pascabedah SC.

Kata kunci: Ibuprofen, NRS, Parasetamol, Seksio Caesarea, Substansi P



ABSTRACT

ABDULLAH SYAWAL. *Comparison of Preventive Analgesics between The Combination of Ibuprofen 400 Mg and Paracetamol 1 G Intravenous with Ibuprofen 800 Mg Intravenous on The Degree of Pain and Substance P Levels after Caesarean Section with Spinal Anesthesia (Supervised by Muh. Ramli Ahmad and Nur Surya Wirawan)*

Postoperative Cesarean section (CS) is a very important problem faced by postoperative patients. Postoperative pain is mostly acute nociceptive pain due to tissue injury. Preventive analgesia prevents pain, sensory afferents and central nervous system sensitization prior to nociceptive stimulation. To compare the effect of giving preventive analgesics between a combination of ibuprofen 400 mg and paracetamol 1 g intravenously with ibuprofen 800 mg intravenously on NRS scores and substance P (SP) levels after CS with spinal anesthesia. This study used a double-blind randomized clinical trial approach. The sample consisted of 2 groups, namely K1 (the group that received Ibuprofen 400 mg and Paracetamol 1 g intravenously 30 minutes preoperatively) and P2 (the group that received Ibuprofen 800 mg intravenously 30 minutes preoperatively) followed by postoperatively with 15 samples each. Data were analyzed using Mann Whitney statistical test and independent T test with a significant level of $\alpha=0.05$. NRS at rest and movement at 4, 8 and 12 hours after CS in group K1 was lower than group K2 with $p<0.05$. There is a significant difference in SP levels with a p value of <0.05 at 4 hours and a change in 8 hours after surgery (2 hours pre-8 hours after surgery), are the SP levels in the K1 group are lower than in K2. NRS scores at rest, movement, and SP levels on preventive ibuprofen 400 mg and paracetamol 1 g intravenously are lower than ibuprofen 800 mg after SC surgery.

Keywords: ibuprofen, NRS, paracetamol, Caesarean section, substance P



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR DIAGRAM	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Nyeri Pasca Bedah	7
2.1.1. Sensitisasi Perifer	11
2.1.2. Sensitasi Sentral	12
2.2. Manajemen Nyeri Akut Pasca Operasi	12
2.2.1. Multimodal Analgesia	12
2.3. Paracetamol (Acetaminophen)	17
2.3.1. Farmakologi	17
2.3.2. Indikasi dan kontra indikasi	18
2.3.3. Efek samping	19
2.4. Ibuprofen	20
2.4.1. Farmakologi	20
2.4.2. Farmakokinetik	21
2.4.3. Farmakodinamik	21
2.5. Substansi P	23
BAB III KERANGKA TEORI	30

BAB IV KERANGKA KONSEP	31
BAB V METODOLOGI PENELITIAN	32
5.1. Desain Penelitian	32
5.2. Tempat dan Waktu Penelitian	32
5.3. Populasi	32
5.4. Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel	32
5.5. Perkiraan Besaran Sampel	32
5.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	33
5.6.1. Kriteria Inklusi	33
5.6.2. Kriteria Eksklusi	34
5.7. Kriteria Drop Out	35
5.9. Metode Kerja	35
5.9.1. Alokasi sampel	35
5.9.2. Cara kerja	36
5.10. Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel.....	37
5.10.2. Klasifikasi variabel	38
5.11. Definisi Operasional	39
5.12. Kriteria Objektif.....	40
5.13. Pengolahan dan Analisa Data	41
5.14. Jadwal Penelitian	42
5.15. Personalia Penelitian.....	43
5.16. Alur Penelitian	44
6.1. Karakteristik Sampel	45
6.2. Hemodinamik	46
6.3.1. Perbandingan NRS berdasarkan waktu.....	48
6.3.2. Perbandingan NRS antara kelompok P1 (Ibuprofen 400 mg + Paracetamol 1 gram) dan kelompok P2 (Ibuprofen 800 mg).....	50
6.4. Substansi P.....	52
6.4.1. Perbandingan substansi P berdasarkan waktu.....	52
6.4.2. Perbandingan substansi P antara kedua kelompok.....	53
6.5. Rescue Fentanyl dan Efek Samping.....	54
7.1. Karakteristik Sampel	57
7.2. Hemodinamik	57
7.3. NRS	58

7.4. Substansi P.....	60
7.5. Rescue Fentanyl dan Efek Samping	61
BAB VIII PENUTUP.....	62
8.1. KESIMPULAN	62
8.2. SARAN.....	62
DAFTAR PUSTAKA	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1	Lintasan nyeri : transduksi, konduksi, transmisi, modulasi dan persepsi	10
Gambar 2. 2	Sensitisasi Perifer. Dikutip dan dimodifikasi dari : Rao M. Acute post operative pain. Indian J Anesth. 2006;50 (5) : 340-4.....	11
Gambar 2. 3	Sensitisasi Sentral.....	13
Gambar 2. 4	Multimodal analgesia dan tempat kerjanya.....	14
Gambar 2. 5	Perbandingan derajat nyeri akut berdasarkan jenis operasi.....	16
Gambar 2. 6	Perbandingan terapi tunggal dan multimodal analgesia pada nyeri akut	17
Gambar 3. 1	Kerangka Teori.....	30
Gambar 4. 1	Kerangka Konsep	31

DAFTAR TABEL

Tabel 6. 1	Karakteristik responden.....	46
Tabel 6. 2	Perbandingan hemodinamik antara kelompok P1 (Ibuprofen 400 mg + Paracetamol 1 gram) dan kelompok P2 (Ibuprofen 800 mg)	47
Tabel 6. 3	Perbandingan NRS berdasarkan waktu pada masing-masing kelompok.....	48
Tabel 6. 4	Perbandingan NRS antara kelompok P1 (Ibuprofen 400 mg + Paracetamol 1 gram) dan kelompok P2 (Ibuprofen 800 mg).....	51
Tabel 6. 5	Perbandingan Substansi P berdasarkan waktu pada masing-masing kelompok.....	53
Tabel 6. 6	Perbandingan Substansi P antara kelompok P1 (Ibuprofen 400 mg + Paracetamol 1 gram) dan kelompok P2 (Ibuprofen 800 mg)	54
Tabel 6. 7	Perbandingan rescue dan efek samping antara kelompok P1 (Ibuprofen 400 mg + Paracetamol 1 gram) dan	55

DAFTAR DIAGRAM

Diagram 6. 1 NRS Diam	50
Diagram 6. 2 NRS Gerak.	50
Diagram 6. 3 Substansi P	53
Diagram 6. 4 Perbandingan Rescue Fentanyl Antarkelompok	56

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Nyeri pascabedah merupakan permasalahan sangat penting yang dihadapi pada pasien pascabedah. Meskipun pengetahuan kita tentang mekanisme nyeri pascabedah sudah mengalami banyak kemajuan, namun pengelolaan nyeri pascabedah belum optimal dan masih sering terabaikan. Diperkirakan nyeri tidak ditangani secara adekuat pada setengah dari semua prosedur pembedahan. Nyeri pascabedah sebagian besar merupakan nyeri nosiseptif akut akibat cedera jaringan. Tubuh rentan terhadap banyak perubahan fisiologis dan patologis, yang mempengaruhi pemulihan pascabedah. Selain nyeri inflamasi lokal pada sayatan, juga terdapat nyeri kontraksi pada rahim selama pemulihan. Analgesia preemptif mengacu pada penggunaan tindakan terkait untuk mencegah nyeri, aferen sensorik dan sensitisasi saraf pusat sebelum stimulasi nosiseptif, dan kemudian untuk mengurangi efek nyeri.^{1,2,3}

Nyeri pascabedah mempunyai karakteristik berupa sensitisasi perifer dan sentral dari susunan saraf. Sekali terjadi sensitisasi sistem saraf, maka suatu stimulus lemah yang dalam keadaan normal tidak menimbulkan nyeri akan terasa nyeri (*allodynia*), sedangkan stimulus kuat yang cukup untuk menimbulkan nyeri terasa amat nyeri (*hyperalgesia*). Sensitisasi pascabedah akan mengakibatkan penderitaan bagi pasien oleh karena itu pengelolaan nyeri pascabedah harus ditujukan ke arah pencegahan dan juga meminimalkan terjadinya proses sensitisasi.⁴ Belakangan ini, semakin banyak wanita memilih untuk menjalani operasi seksio caesarea. Nyeri

akibat sayatan dan kontraksi rahim menyebabkan pengaruh pada kesembuhan ibu pascapersalinan. Adanya memori mengenai nyeri pada beberapa ibu melahirkan dan puncak nyeri sebagian besar terjadi dalam 24 jam setelah operasi. Jika efek analgesia pascabedah tidak optimal dan karena takut nyeri, ibu menolak untuk bangun dari tempat tidur secara dini dapat memperpanjang masa pemulihan.²

Data klinis menunjukkan bahwa perbaikan luka pascabedah sangat erat kaitannya dengan berbagai sitokin dan mediator inflamasi dengan melepaskan sejumlah besar lisosom dan mikroorganisme toksik, yang mengakibatkan kerusakan jaringan lokal. Tetapi laporan statistik mengatakan substansi P memainkan peran kunci pada kerusakan jaringan. Ketika trauma terjadi, terminal saraf sensorik primer terganggu, serat C dan A δ melepaskan neurotransmitter informasi nyeri yaitu substansi P. Neuropeptida ini telah lama dikaitkan dengan pemrosesan nyeri karena terletak di aferen primer, berdiameter kecil, dan dilepaskan setelah adanya kerusakan jaringan. Sejumlah besar substansi P di sumsum tulang belakang mempengaruhi transmisi nosiseptif. Pada saat yang sama, nosiseptor di sekitar luka diaktifkan dan kemudian melepaskan substansi P. Sementara lebih banyak nosiseptor diaktifkan, membentuk lingkaran setan dan mempengaruhi penyembuhan luka pascapersalinan. Juga dilaporkan bahwa substansi P juga dapat meningkatkan metabolisme asam arakidonat.^{2,5}

Parasetamol adalah analgetik nonopioid dan nonsalisilat yang sudah digunakan lebih dari 40 tahun untuk mengatasi nyeri ringan sampai sedang. Parasetamol bekerja dengan meningkatkan batas ambang nyeri dengan cara menghambat *N-metil-D-aspartate* (NMDA) atau disebut substansi P serta

prostaglandin E di sentral. Parasetamol memiliki efek analgesia dan juga antipiretik tanpa efek anti-inflamasi, aman digunakan, efek samping minimal, dan ditoleransi dengan baik. Parasetamol juga memiliki efek *opioid-sparing* bila digunakan bersama dengan opioid dosis yang rendah sehingga memberikan efek analgesia yang baik dengan meminimalkan efek samping opioid seperti depresi napas, bradikardia, dan hipoksia.^{6,7}

Pemberian parasetamol terbukti menurunkan kebutuhan opioid pasca bedah. Dibandingkan dengan pemberian tramadol tunggal, kombinasi parasetamol dan tramadol pada operasi abdomen menurunkan intensitas nyeri 24 jam pertama dan menurunkan kebutuhan tramadol pasca bedah, serta aman dan tidak menimbulkan efek samping yang serius. Dikombinasikan dengan NSAID lain, pemberian parasetamol + NSAID juga menurunkan intensitas nyeri 24 jam pertama pasca bedah, konsumsi opioid, dan juga tidak menimbulkan efek samping yang serius.^{7,8,}

Ibuprofen (*isobutylphenylpropanoic acid*) adalah turunan OAINS dari asam propionat yang digunakan secara luas sebagai analgetik, anti piretik dan anti inflamasi. Secara farmakodinamis, obat ini bertindak sebagai analgetik dan anti piretik baik secara sentral dan perifer. Namun, penggunaan ibuprofen di ruang rawat inap atau sebagai analgetik pasca bedah sangat terbatas dikarenakan kurangnya formulasi parenteral yang tersedia secara komersial. Dengan adanya sediaan ibuprofen intravena saat ini, menjadikan obat ini menjadi potensi dalam strategi multimodal analgesia pada pasien pasca bedah.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini antara lain:

1. Apakah ada perbedaan skor NRS pada pasien yang mendapatkan analgetik preventif antara kombinasi Ibuprofen 400 mg dan Parasetamol 1gram dengan Ibuprofen 800 mg intravena pasca bedah seksio caesarea dengan anestesi spinal?
2. Apakah ada perbedaan kadar substansi P pada pasien yang mendapatkan analgetik preventif antara kombinasi Ibuprofen 400 mg dan Parasetamol 1gram dengan Ibuprofen 800 mg intravena pascabedah seksio caesarea dengan anestesi spinal?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk membandingkan efek pemberian analgetik preventif antara kombinasi Ibuprofen 400 mg dan Parasetamol 1gram intavena dengan Ibuprofen 800 mg intravena terhadap skor NRS dan kadar susbtansi P pascabedah seksio caesarea dengan anestesi spinal.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menilai NRS istirahat pada pasien yang diberikan preventif ibuprofen 400 mg danparacetamol 1 gr intravena pascabedah seksio caesarea dengan anestesi spinal.
2. Menilai NRS istirahat pada pasien yang diberikan preventif ibuprofen 800 mg

intravena pascabedah seksio caesarea dengan anestesi spinal.

3. Membandingkan NRS istirahat pada pasien yang diberikan analgetik preventif antara kombinasi Ibuprofen 400 mg dan Parasetamol 1gram intravena dengan Ibuprofen 800 mg intravena pascabedah seksio caesarea dengan anestesi spinal.
4. Menilai NRS gerak pada pasien yang diberikan preventif Ibuprofen 400 mg dan Parasetamol 1 gram intravena pascabedah seksio caesarea dengan anestesi spinal.
5. Menilai NRS gerak pada pasien yang diberikan preventif Ibuprofen 800 mg intravena pascabedah seksio caesarea dengan anestesi spinal.
6. Membandingkan NRS gerak pada pasien yang diberikan analgetik preventif antara kombinasi Ibuprofen 400 mg dan Parasetamol 1gram intravena dengan Ibuprofen 800 mg intravena pascabedah seksio caesarea dengan anestesi spinal.
7. Menilai kadar substansi P pada pasien yang diberikan preventif Ibuprofen 400 mg dan Parasetamol 1 gram intravena pascabedah seksio cesarea dengan anestesi spinal.
8. Menilai kadar substansi P pada pasien yang diberikan preventif Ibuprofen 800 mg intravena pascabedah seksio caesarea dengan anestesi spinal.
1. Membandingkan kadar substansi P pada pasien yang diberikan analgetik preventif antara kombinasi Ibuprofen 400 mg dan Parasetamol 1gram dengan Ibuprofen 800 mg intravena pascabedah seksio caesarea dengan anestesi spinal. Skor NRS pada pasien yang mendapatkan preventif paracetamol 400 mg dan paracetamol 1 gr intravena lebih rendah dibandingkan 800 mg intravena

pascabedah seksio caesarea dengan anestesi spinal.

2. Kadar substansi P pada pasien yang mendapatkan preventif kombinasi paracetamol 400 mg dan paracetamol 1 gr intravena lebih rendah dibandingkan 800 mg intravena pascabedah seksio caesarea dengan anestesi spinal.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan dalam pemilihan agen multimodal analgesia agar dapat menurunkan derajat nyeri dan penggunaan opioid pascabedah pada seksio caesarea sehingga dapat mempercepat mobilisasi, mengurangi masa perawatan, dan mengurangi biaya perawatan di rumah sakit.
2. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh penggunaan preventif kombinasi Ibuprofen dan Parasetamol intravena terhadap derajat nyeri dan kadar substansi P pascabedah pada prosedur pembedahan yang lain.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat diaplikasikan secara klinis untuk penanganan nyeri akut pascabedah dengan efek samping yang minimal.
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan terutamanya ilmu anestesi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Nyeri Pasca Bedah

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.^{9,10,11}

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.^{10,11,12}

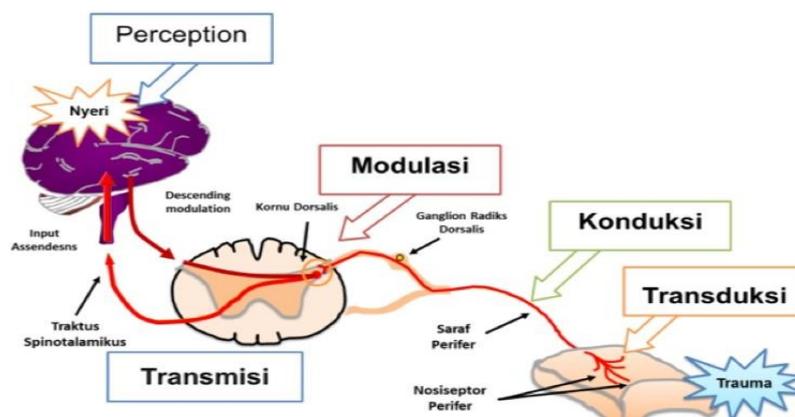
Perubahan sensitisasi yang terjadi pada tingkat perifer dan sentral ini memberikan gejala khas pada nyeri pasca bedah. Ditandai dengan gejala *hiperalgesia* (suatu stimulus noksius lemah yang normal menyebabkan nyeri saat ini dirasakan sangat nyeri) dan gejala *allodinia* (suatu stimulus lemah yang normal 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.^{9,12,13}

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.^{10,11,12}

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 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. Ujungpresinaptik 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 opioid.
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 terbukadan tertutup untuk menyalurkan impuls nyeri untuk analgesik endogen tersebut. Terdapat 3 sistem yang berperan pada proses ini yaitu *opioid*, *noradrenergik* 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 penanganannyeri pascabedah.

5. Persepsi, hasil akhir dari interaksi yang komplek dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang pada akhirnya menghasilkan suatu proses subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri.^{10,11,12}

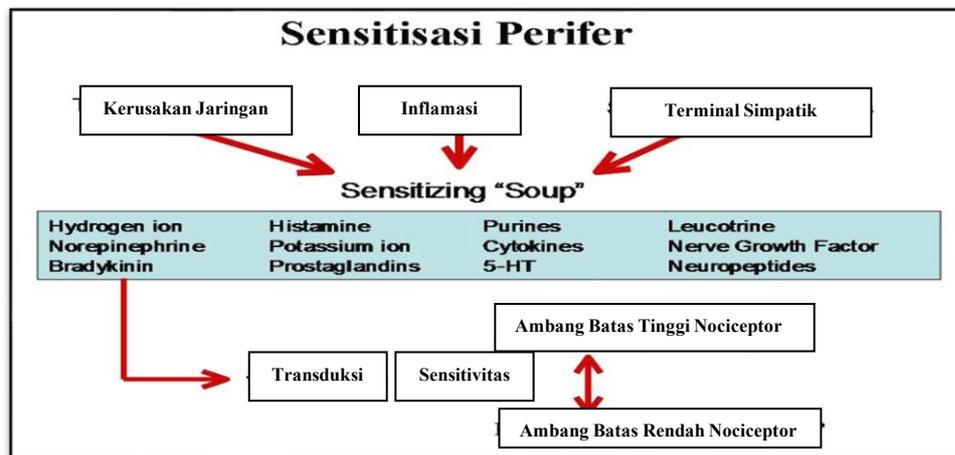


Gambar 2. 1 Lintasan nyeri : transduksi, konduksi, transmisi, modulasi dan persepsi

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-

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.^{10,14}



Gambar 2. 2 Sensitisasi Perifer. *Dikutip dan dimodifikasi dari : Rao M. Acute post operative pain. Indian J Anesth. 2006;50 (5) : 340-4*

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.^{9,10,14}

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. OAINS pada umumnya merupakan antagonis enzim COX. Dengan cara menghambat pembentukan prostaglandin inilah, suatu OAINS menekan proses sensitasi perifer, menekan proses transduksi yang akhirnya dapat mengurangi rasa nyeri.^{14,15}

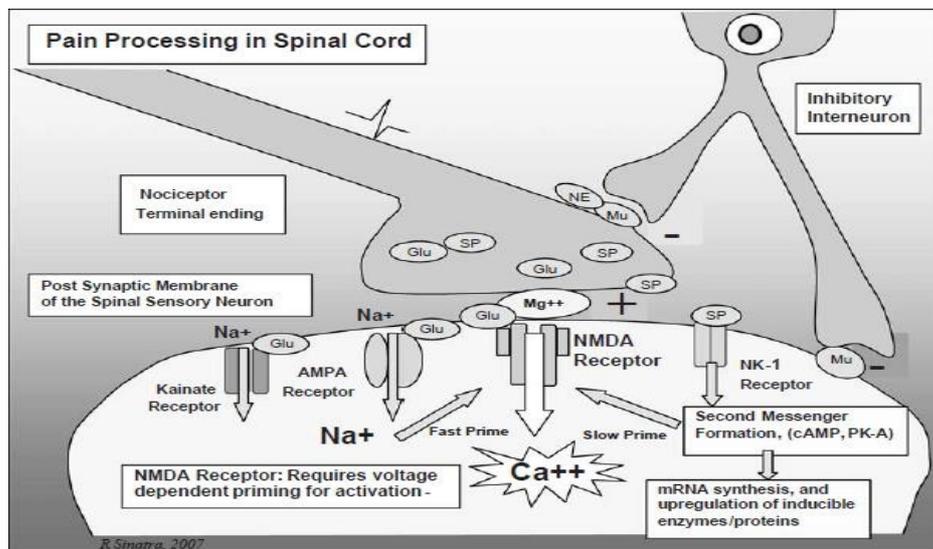
2.1.2. Sensitasi Sentral

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 kuat atau noxius 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 Ca²⁺ akan influks yang merupakan awal dari depolarisasi. Hiperpolarisasi ini dapat ditekan dengan aktivasi sistem opioid yang bekerja menghambat influx ion Ca²⁺ dan menyebabkan keluarnya ion K⁺ dari neuron yang akan menyebabkan inhibisi transmisi sinaps.^{10,11,12,15}

2.2 Manajemen Nyeri Akut Pasca Operasi

2.2.1. Multimodal Analgesia

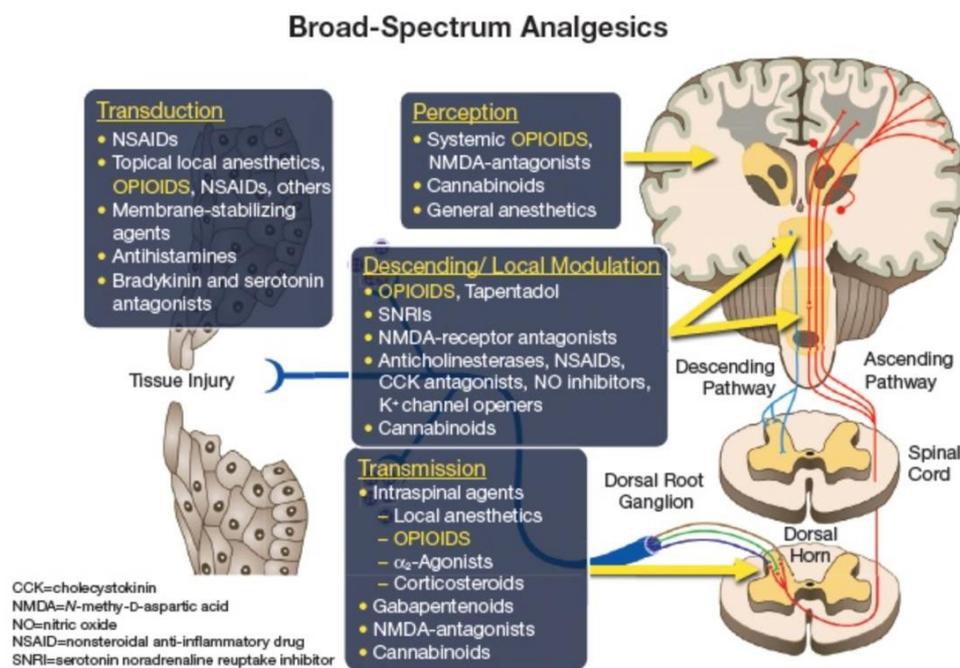
Multimodal analgesia didefinisikan sebagai penggunaan analgesik secara bersamaan dari beberapa analgesik yang berbeda golongan atau berbeda cara kerja pada jalur dan reseptor nyeri dengan tujuan memberikan kontrol nyeri yang lebih unggul. Multimodal analgesia menyediakan beberapa jenis manfaat kepada 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.^{16,17,45}



Gambar 2. 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.

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 – obatyang memiliki profil keamanan yang baik (misalnya. risiko perdarahan minimal).¹⁷



Gambar 2. 4 Multimodal analgesia dan tempat kerjanya.

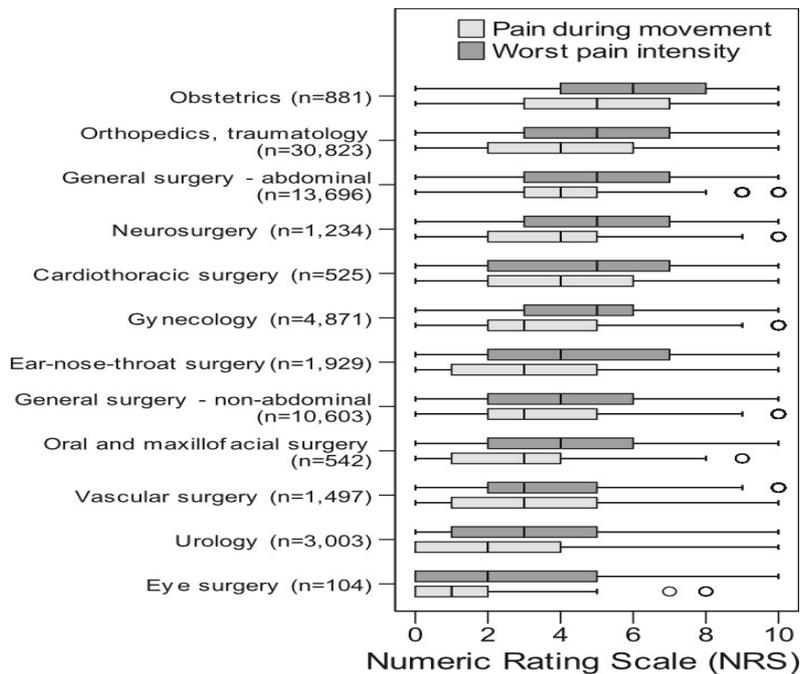
Dikutip dari: Gudin J. Opioid therapies and cytochrome p450 interactions. *J Pain Symptom Manage.*2012;44(6):4-14.

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 pascaoperasi. 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).^{18,19}

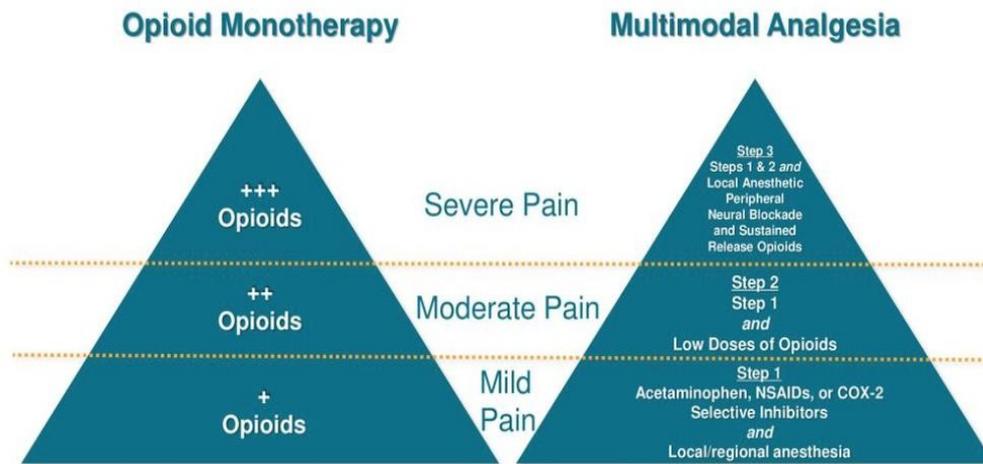
Nyeri pasca operasi bervariasi pada intensitas dan durasinya sesuai tingkat kerusakan jaringan. Analgesik yang inadekuat bisa memicu komplikasi pada proses penyembuhan, fungsi imun, dan disfungsi autonom. Nyeri berkepanjangan yang tidak diatasi dengan baik juga bisa memicu nyeri kronis yang sangat sulit ditangani. Hal lain yang bisa terjadi adalah meningkatnya penderitaan pasien, risiko komplikasi pascaoperasi, lama rawat inap di rumah sakit, dan membengkaknya biaya rumah sakit. Keputusan pemakaian analgesik yang dipilih pada pasca operasi harus berdasarkan jenis operasi, derajat nyeri pasca operasi, kegunaan dan keamanannya sehingga pasien mendapatkan keuntungan dari analgesik yang telah dipilihkan untuknya dari berbagai macam jenis agen dan metode pemberian yang ada.²⁰

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 pasca operasi 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.^{21,22}



Gambar 2. 5 Perbandingan derajat nyeri akut berdasarkan jenis operasi
 Dikutip dari :Gerbershagen HJ, Aduckathil S, Wijck AJM, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W Painintensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiol.* 2013;118(4):934-44.

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.^{22,23}



Gambar 2. 6 Perbandingan terapi tunggal dan multimodal analgesia pada nyeri akut

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 jugadikenal sebagai paracetamol atau N-asetil-para-aminofenol (APAP), dan tersedia dalam bentuk per oral, suposituria, dan bentuk parenteral.^{24,25} 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 perioperatif berat.^{26,27}

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.^{26,27}

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.^{24,25} 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).^{24,25}

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.^{24,25}

Kontraindikasi 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.^{24,25}

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 hepatotoksitas dapat berkembang lebih 1-5 hari antara lain anoreksia, mual, muntah, nyeri kuadran kanan atas, diaphoresis, ikterus, hipoglikemia, defek koagulasi, ensefalopati, dan gagal ginjal.^{24,25}

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.^{24,25}

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.^{24,25} 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.^{24,25}

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 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^{28,29}

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 (-). Padastudi 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.^{28,29}

2.4.3. Farmakodinamik

Pengaruh pemberian ibuprofen terhadap beberapa sistem dalam tubuh manusia adalah sebagai berikut :^{28,29}

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. Substansi P

Substansi P (SP) adalah neuropeptida sepanjang asam amino 11, yang diproduksi oleh sel neuronal dan nonneuronal, termasuk sel imun. SP dengan aktivitas biologisnya melalui reseptor neurokinin berpasangan protein G (NKRs) bernama reseptor neurokinin1 (NK1R), NK2R, dan NK3R. Di antara ketiganya, NK1R memiliki afinitas tertinggi terhadap SP. Interaksi SP-NK1R dilaporkan secara luas mengatur fungsi sel imun dan kekebalan terhadap infeksi mikroba.^{30,31}

Substansi P (SP) disekresikan oleh saraf dan sel inflamasi seperti makrofag, eosinofil, limfosit, dan sel dendritik yang bekerja dengan mengikat reseptor neurokinin- 1 (NK-1R). SP memiliki efek proinflamasi pada sel imun dan sel epitel

yang berperan dalam penyakit inflamasi pada sistem pernapasan, gastrointestinal, dan muskuloskeletal. Banyak zat menginduksi pelepasan neuropeptida dari saraf sensorik di paru-paru, termasuk alergen, histamin, prostaglandin, dan leukotrien.³²

Substansi P (SP) merupakan turunan dari senyawa tachykinin dan kemudian dicirikan sebagai neurotransmitter. Peningkatan SP serum atau plasma dan/atau reseptornya (NK-1R) dapat diamati pada berbagai gangguan, termasuk penyakit inflamasi usus, krisis sel sabit, depresi dan kecemasan, penyakit rematik, dan penyakit infeksi, seperti AIDS dan infeksi syncytial virus, serta kanker. Baru-baru ini, peran SP sebagai neurotransmitter telah diperluas karena diketahui juga berperan dalam regulasi respon imun. Bahkan saat ini SP, reseptornya NK-1R, dan sejumlah antagonis NK-1R telah mendapat perhatian yang cukup besar sebagai agen terapi potensial untuk depresi, nyeri, dan emesis.³²

Substansi P adalah peptida asam amino 11 yang disintesis dan dilepaskan oleh neuron tingkat pertama baik di perifer maupun di kornu dorsalis. Juga ditemukan di bagian lain dari sistem saraf dan usus, itu memfasilitasi transmisi di jalur nyeri melalui aktivasi reseptor neurokinin-1. Di perifer, neuron substansi P mengirimkan kolateral yang berhubungan erat dengan pembuluh darah, kelenjar keringat, folikel rambut, dan sel mast di dermis. Substansi P mensensitisasi nosiseptor, mendegradasi histamin dari sel mast dan 5-HT dari trombosit, dan merupakan vasodilator kuat dan kemoatraktan untuk leukosit. Neuron substansi P juga menginervasi viseral dan mengirimkan serat kolateral ke ganglia simpatis paravertebral. Oleh karena itu, stimulasi yang intens pada viseral dapat menyebabkan pelepasan simpatis postganglionik secara langsung.³³

Adapun jalur pensinyalan nyeri yang melibatkan SP merupakan jalur yang memfasilitasi sensitisasi nosiseptif pada berbagai nyeri inflamasi dan dianggap bahwa pensinyalan SP mungkin juga berkontribusi pada timbulnya hiperalgesia pascabedah. SP adalah neuromodulator dengan peran yang dijelaskan dengan baik dalam sinyal nyeri, memiliki fitur unik hanya dilepaskan pada nosiseptif dengan stimulasi yang kuat. Misalnya, internalisasi sumsum tulang belakang dari reseptor NK-1, indeks pelepasan SP, hanya terjadi pada tingkat kecil di neuron lamina I selama stimulasi panas tingkat ambang normal hewan. Namun, tingkat stimulasi panas yang sama menyebabkan persentase yang lebih besar dari internalisasi NK-1 di neuron lamina I dan internalisasi reseptor di lamina sumsum tulang belakang yang lebih dalam setelah peradangan. Menariknya, SP tampaknya tidak diperlukan untuk pengkodean intensitas panas normal atau penembakan puncak neuron ini di berbagai suhu, melainkan tampaknya memperpanjang respons rangsangan panas.³⁴

Bukti yang mendukung keterlibatan SP pada patofisiologi penyakit inflamasi melalui pengamatan kadar SP dan serabut saraf SP, ekspresi NK-1R pada jaringan yang sakit, dan efek menguntungkan dari antagonis NK-1R pada model hewan. Tachykinin secara biologis aktif pada konsentrasi yang sangat rendah meskipun SP telah digambarkan sebagai neuropeptida, penelitian pada hewan telah menunjukkan produksinya oleh sel inflamasi seperti makrofag, eosinofil, limfosit, dan sel dendritik SP meningkatkan proliferasi limfosit dan produksi imunoglobulin, dan meningkatkan sekresi sitokin dari limfosit, monosit, makrofag, dan sel mast. Pelepasan mediator inflamasi yang diinduksi SP seperti sitokin, radikal oksigen, turunan asam arakidonat, histamin yang berpotensi pada cedera jaringan, dan

merangsang rekrutmen leukosit lebih lanjut, sehingga memperkuat respons inflamasi.³⁴

SP menimbulkan vasodilatasi lokal dan mengubah permeabilitas pembuluh darah, sehingga meningkatkan pengiriman dan akumulasi leukosit ke jaringan untuk ekspresi respons imun lokal. SP secara spesifik dapat merangsang kemotaksis limfosit, monosit, neutrofil, dan fibroblas. SP telah dilaporkan menginduksi ekspresi *endothelial-leukocyte adhesion molecule-1* pada endotel mikrovaskuler manusia, untuk meningkatkan ekspresi integrin leukosit CD11b pada neutrofil manusia, untuk meningkatkan ekspresi molekul-1 adhesi interseluler dan terkait fungsi leukosit. Sehingga terjadi vasodilatasi, kemotaksis leukosit, adhesi sel leukosit/endotel dan akhirnya menyebabkan ekstrasvasasi, migrasi, serta akumulasi leukosit selanjutnya di lokasi cedera.³⁴

SP juga telah terlibat pada resolusi peradangan. Bukti peran SP pada perbaikan jaringan dijelaskan pada penelitian yang mengamati efek proliferasinya pada berbagai sel. SP bertindak sebagai mitogen untuk sel otot polos, fibroblas, sel endotel, dan sinoviosit. Peran SP dalam reaksi inflamasi dari jaringan yang beragam seperti paru-paru, usus, sendi, kulit dan mata.³⁴

Tabel 2. Efek proinflamasi SP pada berbagai sel imun

Jenis sel	Efek
Limfosit	<p>Kemoatraktan ampuh</p> <p>Kofaktor diferensiasi limfosit B Meningkatkan sekresi imunoglobulin Merangsang pelepasan sitokin proinflamasilimfosit T Merangsang aktivitas pembunuhalami limfosit T</p> <p>Merangsang proliferasi limfosit T</p> <p>Limfosit dapat menghasilkan SP</p>
Monosit/makrofag	<p>Kemoatraktan ampuh</p> <p>Merangsang pelepasan sitokin proinflamasi</p> <p>Menginduksi pelepasan oksidatif</p> <p>Merangsang sintesis dan pelepasanmetabolit asam arakidonat, makrofag mengekspresikan NK-1R dan mensekresi SP</p>
Neutrofil	<p>Kemoatraktan Merangsang degranulasi</p> <p>Merangsang pelepasan sitokin proinflamasi</p>
Sel mast	<p>Kontak erat antara sel mast dan saraf</p> <p>Menginduksi degranulasi</p>

	Menginduksi pelepasan histamin dan serotonin Merangsang pelepasan sitokin proinflamasi
Eosinofil	Kemoatraktan Merangsang aktivasi, degranulasi, pelepasan O ₂ , dan tromboksan Eosinofil dapat mensekresi SP

Dikutip dari: O'connor TM, O'connell J, O'brien D, Goode T, Bredin CP, Shanahan F. The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol.* 2004; 201:167–80

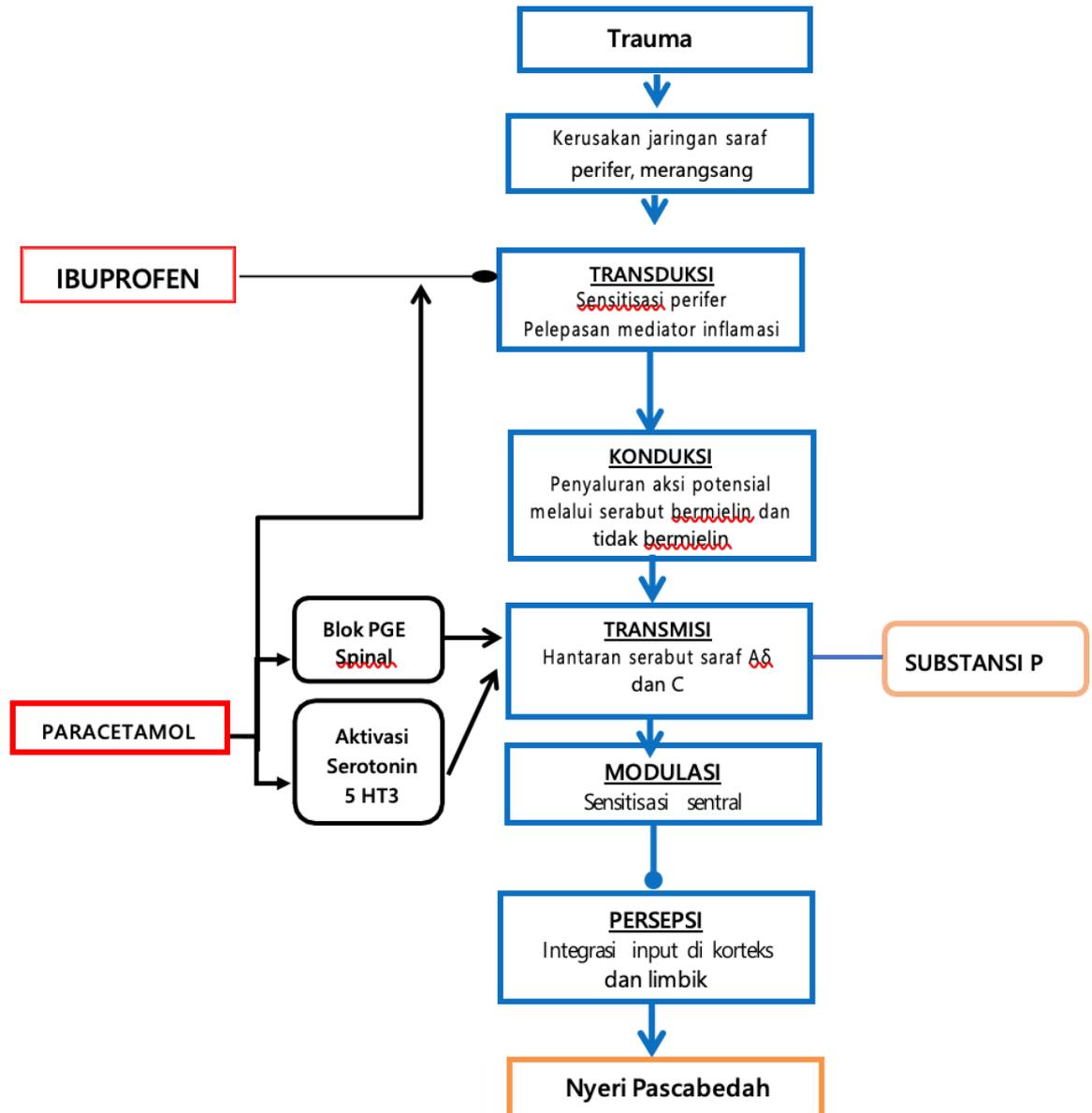
Substansi P memiliki peran utama dalam mekanisme nyeri melalui mediasi sensitisasi sentral. Rangsangan neuron tulang belakang meningkat setelah aktivitas aferen meningkat yang berimplikasi pada nosiseptif. Substansi P juga memiliki peran penting dalam transisi dari nyeri akut ke kronis dan mekanisme nyeri neuropatik. Ini melibatkan serat saraf yang mensekresi substansi P. Biasanya substansi P hanya diekskresikan oleh serat C, tetapi pada nyeri kronis serat A β juga dapat mengekskresikan substansi P. Oleh karena itu, tinjauan tentang mekanisme yang mempengaruhi pelepasan SP dapat menunjukkan informasi penting mengenai perubahan patologis dalam persepsi nyeri.³⁵

Data klinis menunjukkan bahwa perbaikan luka pascabedah terkait erat dengan berbagai sitokin, mediator inflamasi, melepaskan sejumlah besar lisosom dan mikroorganisme toksik, yang mengakibatkan kerusakan jaringan lokal. Namun

laporan statistik mengatakan, substansi P telah dilaporkan memainkan peran kunci pada kerusakan jaringan. Ketika organisme dalam keadaan fisiologis, faktor antiinflamasi dan proinflamasi dipertahankan dalam lingkungan keseimbangan yang relatif rapuh. Ketika trauma terjadi, itu merusak keseimbangan dan meningkatkan proliferasi inflamasi sel.

Oleh karena itu, stimulasi cedera dan faktor proinflamasi sangat berhubungan satu sama lain. Banyak data menunjukkan bahwa IL-6 dan TNF- α diekspresikan pada tahap awal trauma yang merupakan penanda kerusakan jaringan yang paling sensitif. Ketika trauma terjadi, terminal saraf sensorik primer terganggu, serat C dan A δ melepaskan neurotransmitter informasi nyeri yaitu substansi P. Sejumlah besar substansi P di sumsumtulang belakang mempengaruhi transmisi nosiseptif. Pada saat yang sama, nosiseptor di sekitar luka diaktifkan kemudian melepaskan substansi P. Sementara banyak nosiseptor yang diaktifkan, membentuk lingkaran setan dan mempengaruhi penyembuhan luka dapat menghambat pemulihan pascapersalinan. Dilaporkan juga bahwa substansi P juga dapat meningkatkan metabolisme asam arakidonat. Pada penelitian yang mengevaluasi kadar substansi P pascabedah seksio sesarea yang menunjukkan bahwa substansi P mulai meningkat pada 30 menit setelah operasi dan mencapai puncak yang tinggi setelah 4 jam dan 8 jam kemudian menurun secara bertahap pascabedah.³⁵

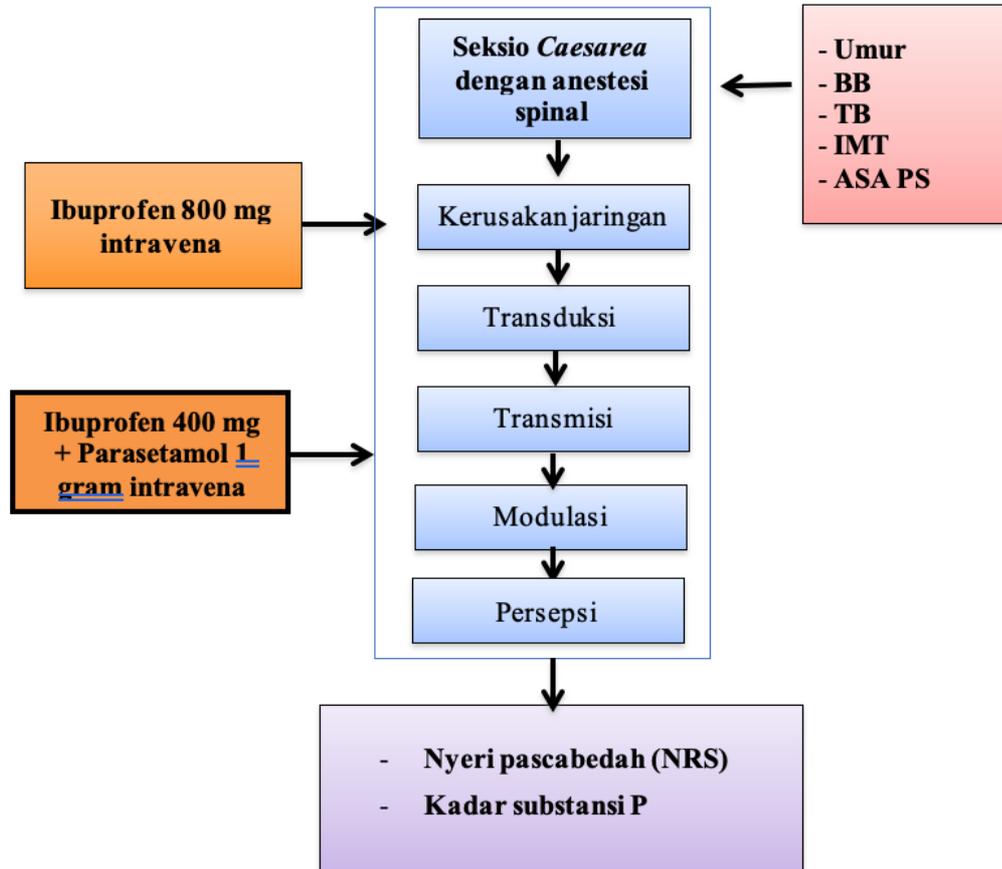
BAB III
KERANGKA TEORI



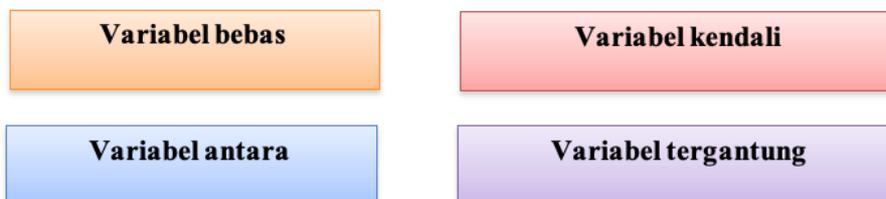
Gambar 3. 1 Kerangka Teori

BAB IV

KERANGKA KONSEP



Keterangan:



Gambar 4. 1 Kerangka Konsep