

**PENGARUH LOPERAMIDE TERHADAP INTENSITAS NYERI DAN  
KADAR IL-6 PADA PASIEN YANG MENJALANI OPERASI  
HISTEREKTOMI DENGAN ANESTESI SPINAL**

*(THE EFFECT OF LOPERAMIDE ON PAIN INTENSITY AND IL-6 LEVELS IN PATIENTS  
UNDERGOING HYSTERECTOMY SURGERY WITH SPINAL ANESTHESIA)*

**Luthfi Afiat**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1  
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESI, TERAPI INTENSIF DAN  
MANAJEMEN NYERI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**



Optimization Software:  
[www.balesio.com](http://www.balesio.com)

**PENGARUH LOPERAMIDE TERHADAP INTENSITAS NYERI DAN  
KADAR IL-6 PADA PASIEN YANG MENJALANI OPERASI  
HISTEREKTOMI DENGAN ANESTESI SPINAL**

**TESIS**

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

**Program Studi  
Ilmu Anestesi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri**

Disusun dan diajukan oleh:

**Luthfi Afiat**

**C135192006**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1  
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESI, TERAPI INTENSIF DAN  
MANAJEMEN NYERI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**



## LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

### PENGARUH LOPERAMIDE TERHADAP INTENSITAS NYERI DAN KADAR IL-6 PADA PASIEN YANG MENJALANI OPERASI HISTEREKTOMI DENGAN ANESTESI SPINAL

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Luthfi Afiat  
Nomor Pokok : C135192006

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 30 Juli 2024

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,

dr. Nur Surya Wirawan, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp.M.N.(K), FIPM, MARS  
NIP. 19820422 200801 1 007

Pembimbing Pendamping,

Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-TI, Subsp.M.N.(K), Subsp.An.O(K)  
NIP. 19590323 198702 1 001

Pymt. Ketua Program Studi  
Anestesiologi dan Terapi Intensif  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Dr. Saadiah, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp.T.I.(K)  
NIP. 19810411 201404 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



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



## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul “Pengaruh loperamide terhadap intensitas nyeri dan kadar il-6 pada pasien yang menjalani operasi histerektomi dengan anestesi spinal” adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing dr. Nur Surya Wirawan, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp.M.N.(K), FIPM, MARS selaku Pembimbing I dan Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-TI, Subsp.M.N.(K), Subs.An.O(K) selaku pembimbing II. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 30 Juli 2024



Luthfi Afiat

C135192006



## KATA PENGANTAR

Puji Syukur saya panjatkan kepada Tuhan yang Maha Esa karena atas berkat dan rahmat-Nya dan disertai usaha dan dukungan yang diberikan, penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik. Penelitian ini disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi pada program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Anestesiologi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri Universitas Hasanuddin.

Berkenaan dengan penulisan penelitian ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih untuk bantuan dan dukungan dari banyak pihak yang telah memungkinkan selesainya penyusunan maupun penyajian hasil penelitian ini, kepada :

1. dr. Nur Surya Wirawan, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp.M.N.(K), FIPM, MARS selaku Pembimbing I dan Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-TI, Subsp.M.N.(K), Subs.An.O(K) selaku pembimbing II. yang dengan penuh perhatian dan kesabaran meluangkan waktunya untuk memberi masukan dan bimbingan selama penyusunan hasil penelitian ini.
2. Seluruh Dokter Konsulen Departemen Anestesi Universitas Hasanuddin yang telah meluangkan waktunya untuk mengawasi dalam proses penelitian serta telah membagi ilmunya.
3. Pegawai dan staf Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, serta seluruh karyawan yang telah membantu dalam proses penyusunan hasil penelitian ini.
4. Kedua orangtua saya Syamsul Bahri dan Hj. Hasrayani, SP yang telah banyak memberi kasih sayang, dukungan baik moril maupun materil, nasehat, dan doa sehingga perkuliahan dan penyusunan penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

Kepada istri tercinta dr. Andi Putri Suci Ramdhani, M. Biomed yang selalu menemani dalam suka dan duka dalam menjalani pendidikan



6. Kedua mertua saya Dr. dr. H. Andi Armyn Nurdin, M.Sc., Sp. KKL dan Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc., Sp. GK (K) yang telah banyak memberi kasih sayang, dukungan baik moril maupun materil, nasehat, dan doa sehingga perkuliahan dan penyusunan penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.
7. Kepada Saudara-saudara saya dr. Nilam Nabilah Kusuma dan Keysha Anggara yang telah memberikan semangat serta dukungan moril.
8. Seluruh teman-teman Residen Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terutama yang telah meluangkan waktunya untuk membantu dalam penyusunan penelitian ini. Penulis sangat berterimakasih.
9. Terima kasih juga penulis ucapkan kepada pihak-pihak lain yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Akhir kata, penulis ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu dalam segala pelaksanaan kegiatan dan memohon maaf apabila ada kesalahan yang disengaja maupun tidak disengaja dalam rangkaian tugas penulis. Penulis juga menyadari bahwa dalam penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan. Karena itu, penulis memohon saran dan kritik yang sifatnya membangun demi kesempurnaannya dan semoga bermanfaat bagi kita semua

Makassar, September 2024

*Penulis*

Luthfi Afiat



## Abstrak

**Latar Belakang:** Histerektomi merupakan prosedur bedah ginekologi yang paling umum dilakukan di berbagai negara. Anestesi spinal menjadi teknik populer untuk pembedahan pada abdomen bawah, panggul, dan ekstremitas bawah. Loperamide, obat opioidergik yang digunakan untuk mengobati diare non-bakteri dengan menurunkan motilitas intestinal dan telah dilaporkan menghasilkan efek analgesik. Namun, penelitian terkait dengan pengaruh penggunaan loperamide terhadap kadar IL-6 pada pasca bedah juga belum pernah dilakukan sebelumnya.

**Tujuan:** Mengetahui pengaruh loperamide terhadap intensitas nyeri dan kadar IL-6 pada pasien yang menjalani operasi histerektomi dengan anestesi spinal.

**Subjek dan Metode:** Penelitian ini merupakan uji klinis acak tersamar tunggal yang dilakukan di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RS Universitas Hasanuddin. Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien yang menjalani prosedur histerektomi dengan anestesi spinal. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini yaitu sebanyak 30 pasien. Para pasien secara acak dibagi menjadi dua kelompok: kelompok perlakuan (pasien diberi adjuvan analgetik loperamide tab 2 mg) dan kelompok kontrol (pasien tidak diberi adjuvan analgesik loperamide).

**Hasil:** Tidak terdapat perbedaan yang bermakna dari umur dan IMT ( $p>0,05$ ) antara kelompok dengan pemberian loperamide dibandingkan dengan kelompok kontrol pada histerektomi sehingga data dapat dikatakan homogen. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara VAS 2, 8, 12, dan 24 jam pasca bedah histerektomi pada kelompok dengan pemberian loperamide dan kontrol namun terdapat perbedaan yang bermakna pada VAS 4 jam. Pada penelitian ini tidak ditemukan pemberian *opioid rescue* pasca bedah pada kedua kelompok, demikian pula efek samping serius pasca bedah tidak ditemukan pada kedua kelompok. Tidak terdapat perbedaan antara kadar IL-6 sebelum pembedahan dan 2 jam pasca bedah pada kelompok pemberian loperamide dan kontrol yang menjalani histerektomi. Korelasi antara kadar IL-6 pasca bedah dibandingkan nilai VAS 2 jam pasca bedah menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi yang bermakna antara kadar IL-6 dan VAS dengan nilai  $r$  pada 8 jam  $-0.204$  berarti tidak terdapat hubungan antara kelompok pemberian loperamide dan kelompok kontrol. Korelasi antara skor VAS pasca bedah pada kelompok pemberian loperamide dan kontrol dari VAS 2, 4, 8, 12, dan 24 jam menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi yang bermakna antara skor VAS pasca bedah pada kelompok pemberian loperamide dan kontrol.

**Kesimpulan:** Loperamide 2 mg dapat digunakan sebagai adjuvan analgesik pada operasi histerektomi karena dapat menurunkan skor nyeri pasca bedah dibandingkan dengan kelompok kontrol pada jam ke-4 pasca bedah.

**Kunci:** Loperamide, histerektomi, anestesi spinal, IL-6, VAS.



## Abstract

**Background:**Hysterectomy is the most common gynecological surgical procedure performed in various countries. Spinal anesthesia has become a popular technique for surgery on the lower abdomen, pelvis, and lower extremities. Loperamide, an opioidergic drug used to treat non-bacterial diarrhea by decreasing intestinal motility and has been reported to produce analgesic effects. However, research related to the effect of loperamide use on IL-6 levels after surgery has never been conducted before.

**Objective:**To determine the effect of loperamide on pain intensity and IL-6 levels in patients undergoing hysterectomy under spinal anesthesia.

**Subject and Method:**This research was a single-blind, randomized clinical trial conducted at Wahidin Sudirohusodo Hospital and Hasanuddin University Hospital. The population of this study were all patients who underwent a hysterectomy procedure under spinal anesthesia. The sample used in this research was 30 patients. The patients were randomly divided into two groups: treatment group (patients were given the analgesic adjuvant loperamide tab 2 mg) and control group (patients were not given the analgesic adjuvant loperamide).

**Results:**There were no significant differences in age and BMI ( $p>0.05$ ) between the group given loperamide compared with the control group during hysterectomy so the data could be said to be homogeneous. There was no significant difference between VAS 2, 8, 12, and 24 hours after hysterectomy in the group given loperamide and controls, but there was a significant difference in the 4 hour VAS. In this study, no post-surgical rescue opioids were found in either group, nor were any serious post-surgical side effects found in either group. There was no difference between IL-6 levels before surgery and 2 hours after surgery in the group given loperamide and controls who underwent hysterectomy. The correlation between IL-6 levels after surgery compared to the VAS value 2 hours after surgery showed that there was no significant correlation between IL-6 levels and VAS with the  $r$  value at 8 hours  $-0.204$  meaning there was no relationship between the group given loperamide and the control group. The correlation between the post-surgical VAS scores in the loperamide and control groups from the VAS 2, 4, 8, 12, and 24 hours showed that there was no significant correlation between the post-surgical VAS scores in the loperamide and control groups.

**Conclusion:**Loperamide 2 mg can be used as an analgesic adjuvant in hysterectomy surgery because it can reduce post-surgical pain scores compared to the control group at the 4th hour post-surgery.

**Keywords:**Loperamide, hysterectomy, spinal anesthesia, IL-6, VAS.





## DAFTAR ISI

<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>i</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
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 .....	5
1.4 Hipotesis .....	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
1.5.1 Manfaat Ilmiah.....	5
1.5.2 Manfaat Praktis .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>6</b>
2.1 Histerektomi dengan Anestesi Spinal.....	6
2.1.1 Pengertian dan tipe histerektomi.....	6
2.1.2 Indikasi dan kontraindikasi histerektomi .....	6
2.1.3 Anestesi spinal pada histerektomi.....	7
2.1.4 Efek samping penggunaan anestesi spinal .....	7
2.2 Nyeri .....	8
2.2.1 Pengertian nyeri .....	8
2.2.2 Jenis nyeri .....	9
2.2.3 Mekanisme nyeri.....	13
2.2.4 Nyeri pasca histerektomi.....	15
2.3 Interleukin-6 (IL-6) .....	17
2.3.1 Pengertian IL-6 .....	17
2.3.2 Sistem imun dan nyeri.....	17
2.3.3 Peran IL-6 dalam mekanisme nyeri .....	20
2.4 Loperamide.....	22
2.4.1 Struktur dan fungsi loperamide.....	22
2.4.2 Indikasi dan kontraindikasi loperamide .....	23
2.4.3 Farmakokinetik dan farmakodinamik loperamide .....	24
2.4.4 Mekanisme aksi loperamide.....	24



2.4.5 Efek samping loperamide.....	29
2.4.6 Efek loperamide terhadap nyeri dan IL-6 .....	30
<b>BAB III KERANGKA TEORI .....</b>	<b>32</b>
<b>BAB IV KERANGKA KONSEP.....</b>	<b>33</b>
<b>BAB V METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>34</b>
5.1 Desain Penelitian .....	34
5.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	34
5.2.1 Tempat Penelitian .....	34
5.2.2 Waktu Penelitian .....	34
5.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	34
5.3.1 Populasi Penelitian .....	34
5.3.2 Sampel Penelitian .....	34
5.4 Perkiraan Besar Sampel.....	34
5.5 Kriteria Inklusi, Eksklusi Dan Drop Out .....	35
5.5.1 Kriteria Inklusi.....	35
5.5.2 Kriteria Eksklusi .....	35
5.6 Kriteria Drop Out .....	36
5.7 Ijin Penelitian dan Kelaikan Etik.....	36
5.8 Metode Kerja .....	36
5.8.1 Alokasi sampel .....	36
5.8.2 Cara kerja .....	36
5.9 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....	38
5.9.1 Identifikasi Variabel .....	38
5.9.2. Klasifikasi variabel.....	39
5.10 Definisi Operasional.....	39
5.11 Pengolahan dan Analisis Data .....	41
5.12 Jadwal Penelitian .....	41
5.13 Personalia Penelitian .....	42
5.14 Alur Penelitian.....	43
<b>BAB VI HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>44</b>
6.1. Karakteristik Sampel .....	44
6.2. Skor Nyeri .....	44
6.3. Kadar IL-6 .....	46



<b>BAB VII PEMBAHASAN .....</b>	<b>48</b>
7.1. Karakteristik Sampel Penelitian dengan Variabel Penelitian .....	48
7.2. Skor Nyeri .....	48
7.3. Kadar IL-6 .....	50
<b>BAB VIII PENUTUP .....</b>	<b>53</b>
8.1. Kesimpulan .....	53
8.2. Saran.....	53
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>54</b>



## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik Sampel penelitian .....	44
Tabel 2. Perbandingan VAS antara kelompok Loperamide dan Kontrol .....	44
Tabel 3. Perbandingan kadar IL-6 antara kelompok Loperamide dan Kontrol ....	46
Tabel 4. Efek samping yang terjadi pada kedua kelompok .....	47



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Ilustrasi jalur nyeri nosiseptif .....	11
Gambar 2. Fisiologi nyeri dan analgesia .....	14
Gambar 3. Mediator inflamasi perifer .....	18
Gambar 4. Gambaran mekanisme sistem imun pada nyeri .....	19
Gambar 5. Sitokin imun dan aktivasi nosiseptor pada nyeri .....	21
Gambar 6. Struktur kimia loperamide .....	22
Gambar 7. Mekanisme kerja loperamide .....	25
Gambar 8. Ilustrasi inflamasi menstimulasi konversi sistem reseptor opioid dari tidak kompeten menjadi kompeten pada aktivasi ujung saraf perifer .....	31
Gambar 9. Kerangka Teori .....	32
Gambar 10. Kerangka konsep .....	33
Gambar 11. Alur Penelitian .....	43



## DAFTAR SINGKATAN

POR	Perifer opioid receptor
COR	Central opioid receptor
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
ACC	anterior cingulate korteks
LPS	Lipopolisakarida
PKC	Protein kinase c
<i>DRG</i>	<i>dorsal root Ganglia</i>
SSP	Sistem saraf pusat
<i>ERK</i>	<i>extracellular signal-regulated kinase</i>
GABA	gamma-aminobutyric acid
gp130	glikoprotein 130
Glu	glutamat
<i>IASP</i>	<i>International Association for Study of Pain</i>
IMT	Indeks Massa tubuh
IL-6	interleukin-6
BBB	Brain blood barrier
JAK	Janus kinase
<i>LLD</i>	<i>left lateral decubitus</i>
NMDA	N-methyl D-aspartate
<i>PGE2</i>	<i>prostaglandin E 2</i>
<i>NGF</i>	<i>Nerve Growth Factor</i>
NK1	neurokinin-1-
<i>NRS</i>	<i>Numeric Rating Scale</i>
LCS	<i>liquor cerebral spinalis</i>
<i>PAG</i>	<i>Peri Aquaductal Grey</i>
PMN	polimorfonuklear
<i>PACU</i>	<i>Post Anesthesia Care Unit</i>
<i>PROSPECT</i>	<i>Procedure Spesific Postoperative Pain Management</i>
	prostaglandin
	Kalsitonin gene related peptide
	tumor necrosis factor alpha



MAPK	mitogen-activated protein kinase
<i>RCT</i>	<i>randomized clinical trial</i>
RVM	rostrom-ventral medulla
<i>NaV</i>	<i>Sodium voltage</i>
<i>SAB</i>	<i>Subarachnoid Block</i>
SP	substans P
VPL	Ventral posterior lateral
<i>TRP</i>	<i>transient receptor potential cation channel</i>
TRPA1	transient receptor potential ankyrin 1
<i>TrkA</i>	<i>tyrosine kinase</i>
VAS	<i>visual analog score</i>
<i>VGSC</i>	<i>Voltage-gated sodium channels</i>
<i>VGCC</i>	<i>Voltage-gated calcium channels</i>
<i>WHO</i>	<i>World Health Organization</i>
AMPA	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4- propionic-acid



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Histerektomi merupakan prosedur bedah ginekologi yang paling umum dilakukan di berbagai negara. Meskipun mayoritas pasien yang menjalani histerektomi merasa puas dengan hasil prosedur tersebut, banyak pasien yang melaporkan nyeri kronis setelah histerektomi. Prevalensi nyeri kronis setelah histerektomi pada ginekologi jinak sekitar 5-32%. Penyebab timbulnya nyeri kronis pasca histerektomi meliputi faktor psikologis, nyeri panggul sebelum operasi atau nyeri di tempat lain, teknik histerektomi dan nyeri akutpasca bedah.<sup>1</sup>

Nyeri merupakan suatu proses biologis yang timbul akibat adanya kerusakan atau penyakit pada tubuh.<sup>2</sup> Nyeri pasca bedah yang tidak terkontrol dapat mengakibatkan dampak negatif secara luas berupa peningkatan morbiditas, lama rawat di rumah sakit dan tingginya insiden nyeri kronis persisten. Nyeri dapat mengubah respon endokrin pasien dengan meningkatkan kadar katekolamin dan kortisol serta dapat memperkuat refleks otonom, memicu krisis hipertensi atau sindrom vagal yang dapat mengakibatkan komplikasi parah selama dan setelah operasi. Manajemen nyeri yang adekuat pada operasi ginekologi besar menjadi faktor kunci untuk menurunkan morbiditas pasca bedah dan meningkatkan kepuasan pasien dimana sering diperlukan penggunaan obat opioid.<sup>3</sup>

Anestesi spinal menjadi teknik populer untuk pembedahan pada abdomen bawah, panggul, dan ekstremitas bawah.<sup>14</sup> Anestesi spinal menghasilkan blokade sensorik dan motorik yang intens serta blokade simpatik.<sup>12</sup> Stimulasi parasimpatis meningkatkan motilitas gastrointestinal, namun kontrol simpatis menghambat tonus motilitas usus sehingga terjadi keseimbangan motilitas dari gastrointestinal oleh kontrol saraf simpatis dan parasimpatis. Dengan demikian, blokade saraf atau anestesi spinal menyebabkan peningkatan motilitas intestinal.

oid di Amerika Utara muncul ketika regulasi yang tidak memadai dalam farmasi dan layanan kesehatan menyebabkan peningkatan jumlah





peresepan opioid sebanyak empat kali lipat yang dipicu oleh keuntungan penjualan. Ratusan ribu orang mengalami overdosis opioid yang diresepkan, dan jutaan lainnya menjadi kecanduan atau dirugikan dengan cara lain, termasuk kecacatan, perpecahan keluarga, kejahatan, pengangguran, dan kehilangan. Efek samping dari aktivasi reseptor opioid sentral diantaranya sedasi, sulit fokus, perasaan berkabut, refleks lambat, pusing, mual, muntah, konstipasi, ketergantungan, toleransi terhadap dosis, kekakuan otot, gangguan hormonal dan depresi pernapasan. Ketergantungan fisik dan kecanduan merupakan masalah utama yang dapat menggagalkan terapi yang menyebabkan manajemen nyeri menjadi tidak adekuat. Menanggapi banyaknya individu yang kecanduan dari opioid yang diresepkan, pasar heroin meluas, sehingga semakin meningkatkan angka kesakitan dan kematian. Ketika pasar heroin menjadi jenuh dengan opioid sintetik ilegal seperti fentanil, situasi yang sudah mengerikan menjadi perhatian publik. bencana kesehatan yang semakin memburuk sejak awal pandemi COVID-19. Sejak tahun 1999, lebih dari 600.000 orang di Amerika Serikat dan Kanada meninggal karena overdosis opioid, dan angka kematian di masing-masing negara melebihi angka kematian akibat epidemi HIV/AIDS.<sup>50,57</sup>

Loperamide, obat opioidergik yang digunakan untuk mengobati diare non-bakteri dengan menurunkan motilitas intestinal dan telah dilaporkan menghasilkan efek analgesik. Loperamide yang diberikan secara perifer kurang memiliki efek pada sistem saraf pusat karena merupakan substrat permeabilitas glikoprotein (P-gp) yang menghalangi masuknya ke sawar darah otak namun apabila diberikan secara intratekal atau pada dosis yang tinggi, loperamide dilaporkan dapat melewatinya.<sup>2</sup>

Telah ditetapkan bahwa reseptor opioid terdapat di ganglia akar dorsal dan terminal sentral serta perifer dari neuron aferen primer. Sekarang, telah ditunjukkan bahwa terminal perifer saraf aferen dapat menjadi tempat modulasi intrinsik dan analgesia opioid juga dapat dimediasi oleh reseptor opioid perifer.<sup>51</sup>

eksperimental dan klinis menunjukkan bahwa opioid dapat berikan efek analgesik yang kuat dan reseptor spesifik di luar sistem saraf



pusat. Reseptor opioid terlokalisasi di terminal perifer saraf sensorik dan ligan endogennya, peptida opioid, telah ditemukan di sel imun dalam jaringan yang meradang. Banyak studi klinis terkontrol mengkonfirmasi data eksperimen.<sup>52</sup>

Sebagai opioid agonis, pengikatan pada reseptor opioid akan mengaktifkan protein G terutama subunit *Gai* menunjukkan preferensi terhadap reseptor opioid, sehingga mengakibatkan penurunan kadar cAMP intraseluler, penghambatan arus  $Ca^{2+}$  melalui penutupan *Voltage-gated calcium channels (VGCC)* dan peningkatan arus  $K^{+}$  ekstraseluler menyebabkan penurunan eksitasi neuron dan penghambatan pelepasan neurotransmitter dan/atau neuropeptida.<sup>45</sup> Saluran  $Ca^{2+}$  tipe N- dan P/Q terlibat dalam transduksi sinyal pada serat aferen nosiseptif. Oleh karena itu sebagian dari aksi antinosiseptif dari loperamide yang diberikan secara intratekal berhubungan dengan efek penghambatannya pada masuknya  $Ca^{2+}$  di terminal aferen primer nosiseptif.<sup>44</sup>

Penelitian sebelumnya terkait efek antinosiseptif dari loperamide telah dilaporkan pada tikus oleh Ray *et al.* dengan hasil bahwa respon analgesik loperamide secara signifikan lebih tinggi dibandingkan morfin dengan dosis 5 mg/kg yang diberikan secara intratekal.<sup>4</sup> Penelitian Quyang *et al.* pada tikus juga menunjukkan bahwa loperamide 1 mg/kg menghasilkan pereda nyeri inflamasi dan memulihkan aktivitas tanpa efek samping dalam pengobatan.<sup>5</sup> Efek analgesik loperamide melalui mekanisme pencegahan masuknya  $Ca^{2+}$  yang dimediasi zat P ke dalam enterosit dan memblokir saluran kalsium teraktivasi tegangan tinggi dalam kultur neuron piramidal hipokampus. Efek analgesia loperamide juga disebabkan oleh blokade reseptor NMDA dan aktivasi tidak langsung dari reseptor GABA. Penutupan VGCC berperan sentral dalam antinosiseptif loperamide dimana pada penutupan VGCC akan menghambat influx kalsium sehingga aktivitas listrik neuron terhambat dan stimulus nyeri berkurang.<sup>2</sup> Loperamide menghasilkan antinosiseptif setelah pemberian sistemik dan intraspinal. Loperamide tidak

sawar darah otak sehingga pemberian sistemik kurang menghasilkan efek yang menyenangkan seperti euforia, yang dapat menyebabkan n.<sup>6</sup> Dengan demikian, loperamide dapat berguna sebagai alternatif



penggunaan morfin sebagai analgesia, namun penelitian terkait efek analgesik loperamide pada manusia belum pernah dilakukan sebelumnya.

Sitokin berperan dalam mekanisme nyeri. Sitokin memberikan pengaruh yang cukup besar terhadap neuron sensorik. Sitokin khususnya interleukin (IL)-6 dapat bekerja secara langsung pada nosiseptor atau, yang lebih umum, secara tidak langsung, merangsang pelepasan agen seperti prostaglandin meningkatkan aktivasi saluran *Transient receptor potential (TRP)* dan *sodium voltage (Nav)* dan bahwa aktivasi ini mengarah pada sensitisasi neuron nosiseptor.<sup>7</sup> Selama fase akut, sitokin menginduksi sensitisasi melalui kinase terkait reseptor dan fosforilasi saluran ion sedangkan pada peradangan kronis melalui pengaturan transkripsi reseptor dan sinyal sekunder.<sup>8</sup> Sel imun lainnya, seperti sel makrofag, berperan dalam sensitisasi reseptor dimana dilaporkan bahwa setelah aktivasi, sel makrofag melepaskan IL-6 dan menyebabkan sensitivitas terhadap nyeri pada nosiseptor yang berkontribusi terhadap nyeri kronik.<sup>7</sup> Penelitian terkait dengan pengaruh penggunaan loperamide terhadap kadar IL-6 padapasca bedah juga belum pernah dilakukan sebelumnya. Oleh karena itu, penelitian ini tertarik untuk mengkaji pengaruh loperamide terhadap intensitas nyeri dan kadar IL-6 pada pasien yang menjalani operasi histerektomi dengan anestesi spinal.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas maka dapat dirumuskan masalah penelitian, yaitu bagaimana pengaruh loperamide terhadap intensitas nyeri dan kadar IL-6 pada pasien yang menjalani operasi histerektomi dengan anestesi spinal.

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh loperamide terhadap nyeri dan kadar IL-6 pada pasien yang menjalani operasi histerektomi anestesi spinal.



### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Untuk menilai efektivitas loperamide terhadap intensitas nyeri pada pasien yang menjalani operasi histerektomi dengan anestesi spinal.
2. Untuk menilai efektivitas loperamide terhadap kadar IL-6 pada pasien yang menjalani operasi histerektomi dengan anestesi spinal.

### **1.4 Hipotesis**

Hipotesis penelitian ini yaitu penggunaan loperamide dapat menurunkan intensitas nyeri dan kadar IL-6 pada pasien yang menjalani operasi histerektomi dengan anestesi spinal.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

#### **1.5.1 Manfaat Ilmiah**

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah yang bermanfaat mengenai pengaruh penggunaan loperamide pada pasien yang menjalani operasi histerektomi dengan anestesi spinal.
2. Hasil penelitian ini juga diharapkan dapat digunakan sebagai landasan atau sumber pemikiran untuk penelitian dan penentuan kebijakan selanjutnya.

#### **1.5.2 Manfaat Praktis**

Loperamide dapat dipertimbangkan penggunaannya dalam manajemen nyeripasca bedah untuk pasien yang menjalani prosedur operasi histerektomi dengan anestesi spinal.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Histerektomi dengan Anestesi Spinal**

##### **2.1.1 Pengertian dan tipe histerektomi**

Histerektomi adalah operasi pengangkatan rahim dan merupakan salah satu prosedur yang paling umum dilakukan pada pasien dari semua kelompok umur dan merupakan prosedur obstetric ginekology kedua terbanyak setelah operasi caesar di negara berkembang.<sup>9</sup> Histerektomi dapat dilakukan dengan beberapa cara. Histerektomi abdominal mengacu pada pengangkatan rahim melalui insisi pada dinding abdomen. Histerektomi transvaginal adalah pengangkatan rahim melalui vagina. Dalam histerektomi laparoskopik, kamera kecil dan instrumen khusus ditempatkan ke dalam abdomen melalui insisi kecil. Kombinasi pendekatan vagina dan laparoskopik untuk histerektomi diklasifikasikan sebagai histerektomi vagina berbantuan laparoskopik, di mana berbagai tingkat prosedur dapat dilakukan melalui vagina atau laparoskopik.<sup>10</sup>

Karena histerektomi abdominal memerlukan insisi yang lebih besar, hal ini memiliki kelemahan dibandingkan dengan histerektomi vagina atau laparoskopik. Hal ini termasuk peningkatan risiko infeksi luka, skor nyeri yang lebih tinggi dan lamanya rawat inap di rumah sakit.

##### **2.1.2 Indikasi dan kontraindikasi histerektomi**

Histerektomi diindikasikan untuk kasus jinak seperti leiomioma (fibroid), gangguan menstruasi, prolaps uterus, dan endometriosis. Histerektomi untuk kondisi non-ganas dilakukan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien. *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) merekomendasikan histerektomi sebagai pengobatan lini kedua untuk perdarahan, hanya setelah semua

aan penunjang yang tepat untuk perdarahan telah dilakukan dan strategi an lini pertama, yang mencakup pengobatan farmakologis dan hormonal sedur yang kurang invasif telah gagal. Histerektomi adalah prosedur



invasif dan juga dikaitkan dengan komplikasi intraoperatif dan pasca bedah seperti cedera pada uretra, kandung kemih, ureter, dan rektum, perdarahan berlebihan selama operasi, infeksi luka, abses kubah, dan infeksi saluran kemih dan paru-paru.<sup>9</sup>

### 2.1.3 Anestesi spinal pada histerektomi

Anestesi spinal adalah teknik anestesi neuraksial di mana anestesi lokal ditempatkan langsung di ruang intratekal (ruang subarachnoid).<sup>11</sup> Anestesi spinal merupakan alternatif anestesi umum yang aman dan efektif ketika tempat pembedahan terletak di ekstremitas bawah, perineum (misalnya, operasi pada alat kelamin atau anus) atau abdomen bagian bawah.<sup>12</sup> Anestesi spinal menghasilkan blokade sensorik dan motorik yang intens serta blokade simpatik. Berbeda dengan anestesi epidural di mana obat diinjeksikan di luar dura mater. Teknik anestesi spinal telah terbukti sangat aman karena menggunakan dosis obat yang kecil serta hampir tanpa efek farmakologis sistemik untuk menghasilkan analgesia sensoris dan blokade motorik.<sup>13</sup>

Anestesi spinal menjadi teknik yang populer untuk pembedahan pada abdomen, panggul, dan ekstremitas bawah. Komplikasi setelah anestesi spinal minimal bahkan komplikasi semakin berkurang dengan kemajuan dalam desain jarum.<sup>14</sup> Pada penelitian Shetty *et al.* menyatakan bahwa penggunaan anestesi spinal sangat disarankan pada operasi histerektomi agar hasil operasi lebih optimal. Dimana hal ini akan mendorong asupan oral dini dan ambulasi dini, mengurangi kebutuhan obat analgesik, mengurangi muntah dan kelelahan pasca bedah.<sup>15</sup>

### 2.1.4 Efek samping penggunaan anestesi spinal

Anestesi spinal memiliki beberapa kelemahan seperti menimbulkan bradikardia, hipotensi, sakit kepala dan retensi urin. Sedangkan keuntungan penggunaan anestesi spinal dibandingkan general anestesi yaitu efeknya mulai lebih cepat, lama rawat inap yang lebih singkat, minimal mual/muntah pada akhir operasi, mengurangi angka kejadian mortalitas dan morbiditas dan kebutuhan pasca bedah yang lebih rendah serta kepuasan pasien lebih besar.<sup>16</sup>



Risiko anestesi spinal yang dapat terjadi seperti mual dan muntah bisa terjadi sesaat setelah anestesi spinal. Bradikardi, disritmia atau bahkan cardiac arrest merupakan komplikasi yang bisa terjadi sesaat setelah tindakan anestesi spinal. Tekanan darah yang turun setelah anestesi spinal biasanya sering terjadi. Hipotensi dapat terjadi pada sepertiga pasien yang menjalani anestesi spinal. Hipotensi ini dapat terjadi karena penurunan venous return ke jantung, penurunan curah jantung dan penurunan resistensi perifer. Jika terjadi hipotensi, setidaknya terdapat empat alternatif cara pencegahan. Empat cara tersebut adalah pemberian vasopresor, modifikasi teknik regional anestesia, modifikasi posisi dan kompresi tungkai pasien, serta pemberian cairan intravena.<sup>17</sup>

Anestesi spinal terutama yang berdosisi tinggi dapat menyebabkan paralisis otot pernafasan, abdominal, intercostal. Oleh karena itu, pasien dapat mengalami kesulitan bernafas. Untuk mencegah hal tersebut, perlu pemberian oksigen yang adekuat dan pengawasan terhadap depresi pernafasan yang mungkin terjadi. Premedikasi jarang diberikan terutama pada penderita dengan keadaan umum yang buruk, atau karena keterbatasan waktu. Namun pada beberapa kasus dapat diberikan premedikasi secara intravena atau intramuskular dengan antikolinergik disertai pemberian antasida, antagonis reseptor H<sub>2</sub> atau metoclopramide. Pemberian obat anti mual dan muntah sangat diperlukan dimana merupakan usaha untuk mencegah adanya aspirasi dari asam lambung.<sup>17</sup>

## 2.2 Nyeri

### 2.2.1 Pengertian nyeri

Nyeri secara luas didefinisikan oleh *International Association for the Study of Pain (IASP)* sebagai pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan terkait dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial, atau dijelaskan dalam istilah kerusakan tersebut.<sup>18</sup> Nyeri mempengaruhi berbagai bagian tubuh yang berasal dari berbagai sumber seperti kanker, fibromyalgia, nyeri k, nyeri pasca bedah yang terus-menerus, arthritis, nyeri pada masa kanak-remaja, sakit kepala dan migrain, nyeri orofacial, nyeri visceral, nyeri skeletal, dan nyeri panggul.<sup>19</sup>



Sistem saraf pusat (SSP) dan perifer terlibat dalam mekanisme dan jalur semua variasi persepsi nyeri. Sistem saraf perifer terdiri dari saraf dan ganglia yang terletak di luar otak dan *medulla spinalis*, terutama berfungsi untuk menghubungkan SSP ke organ dan anggota tubuh. Di sisi lain, SSP terdiri dari *medulla spinalis* dan otak, yang terutama bertanggung jawab untuk mengintegrasikan dan menafsirkan informasi yang dikirim dari sistem saraf perifer, dan selanjutnya mengoordinasikan semua aktivitas di tubuh, sebelum mengirimkan respons ke organ efektor.<sup>19</sup>

Proses nyeri biasanya dimulai di bagian perifer, dimana kerusakan jaringan atau saraf timbul akibat trauma, penyakit, atau lesi, termasuk pertumbuhan tumor di dalam jaringan atau saraf. Proses listrik dan kimia kemudian mentransfer pesan nyeri melalui saraf ke tulang belakang, di mana setelah integrasi, aktivitas berpindah ke banyak bagian otak melalui serangkaian jalur yang semakin kompleks. Pada nyeri akut, proses perifer dan sentral merupakan suatu proses yang bersifat sementara dan jangka pendek yang hilang ketika jaringan sembuh. Sebaliknya, nyeri kronis dipicu oleh aktivitas perifer yang berlangsung lama dan terus-menerus yang menghasilkan perubahan yang lebih persisten pada *medulla spinalis* dan sirkuit otak.<sup>20</sup>

### 2.2.2 Jenis nyeri

Menurut IASP, nyeri dapat diklasifikasikan berdasarkan wilayah tubuh yang terkena (misalnya kepala, organ visceral), pola durasi terjadinya (akut dan kronis), atau sistem yang mendasarinya. disfungsi yang dapat menyebabkan rasa sakit (misalnya, gastrointestinal, saraf). Namun, nyeri pada umumnya diklasifikasikan berdasarkan tiga karakteristik saja: gejala, mekanisme, dan sindrom. Dengan demikian, secara umum nyeri telah diklasifikasikan menjadi dua kelas utama yaitu nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik.<sup>19</sup> Nyeri nosiseptif timbul akibat rangsangan kimia atau alami dari jaringan yang rusak (pembedahan, arthritis atau trauma) dan nyeri neuropatik yang disebabkan oleh lesi atau gangguan langsung pada saraf, misalnya penyakit saraf sensorik (diabetes atau herpes





zoster). Nyeri sebagian besar diawali oleh perubahan saluran ion yang menghasilkan potensial aksi di dalam saraf.<sup>21</sup>

### 1. Nyeri nosiseptif

Nyeri sering kali berasal dari sistem saraf tepi ketika nosiseptor diaktifkan akibat cedera, peradangan, atau iritasi mekanis. Sinyal nosiseptif diteruskan ke medulla spinalis dan sampai ke korteks melalui jalur ascendens pathway yang menghasilkan persepsi nyeri. Sensitisasi perifer pada neuron nosiseptif dapat meningkatkan atau memperpanjang sensoris nyeri, bahkan tanpa sensitisasi pada neuron sentral. Oleh karena itu, nyeri nosiseptif terutama disebabkan oleh aktivasi nosiseptor, meskipun diproses melalui SSP, biasanya mengakibatkan nyeri lokal akut. Di dalam SSP, sinyal nosiseptif berada di bawah modulasi konstan oleh jalur kortikal dan medulla spinalis, yang dapat bersifat fasilitator atau penghambat, dan memodulasi komponen emosional dan sensorik dari nyeri. Kondisi nyeri nosiseptif disebabkan oleh perubahan proses nosiseptif, yang kemungkinan besar terjadi di dalam sistem saraf pusat seperti peningkatan rangsangan sentral dan/atau berkurangnya penghambatan sentral, sering disebut sebagai sensitisasi sentral.<sup>22</sup>

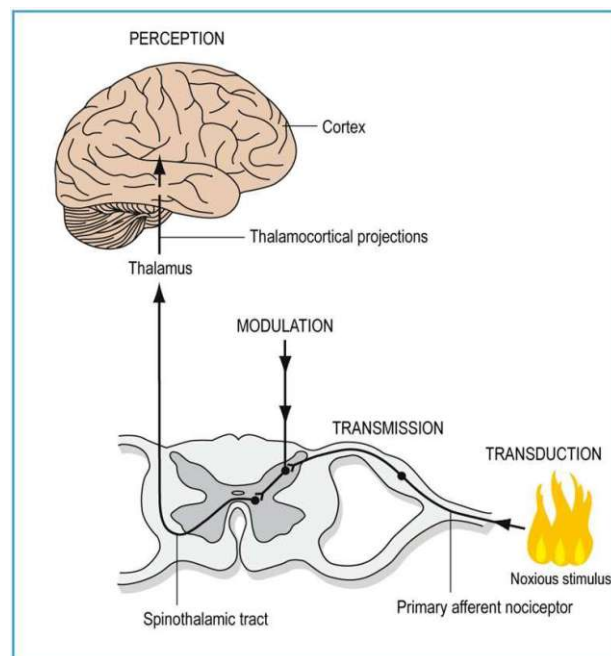
Ujung sensorik yang diaktifkan oleh rangsangan tersebut dikenal sebagai nosiseptor, yang terutama bertanggung jawab atas sensasi nyeri tahap pertama. Pada dasarnya, serat A $\delta$ - dan C adalah dua jenis nosiseptor aferen primer yang merespons rangsangan berbahaya yang ada di tubuh. Kedua nosiseptor ini mempunyai ujung saraf bebas khusus yang banyak terdapat di kulit, otot, kapsul sendi, tulang dan beberapa organ dalam utama yang secara fungsional digunakan untuk mendeteksi rangsangan kimia, mekanik, dan termal yang berpotensi merusak yang mungkin membahayakan tubuh. Nyeri nosiseptif mayor dapat dikategorikan menjadi dua jenis, termasuk nyeri somatik dan visceral (yang selanjutnya diklasifikasikan menjadi dua jenis: nyeri somatik dalam dan superfisial). Serabut A $\delta$  dan C sebagian besar ditemukan di organ superfisial, seperti kulit, sedangkan

somatik dalam lainnya, seperti otot dan sendi, sebagian besar disuplai serabut C. Serabut A $\delta$  diaktifkan di bawah rangsangan termal atau mekanis menghasilkan sensasi nyeri seperti tusukan yang berlangsung singkat. Namun,



aktivasi serat C distimulasi oleh rangsangan termal, mekanis, atau kimia, yang sering kali mengakibatkan lokalisasi yang buruk dan sensasi nyeri yang tumpul. Ada tiga peran utama reseptor di neuron aferen primer, yaitu respons rangsang, sensitisasi, dan penghambatan. Setelah reseptor ini distimulasi dan mencapai ambang nyeri, impuls yang dihasilkan disebarkan sepanjang serabut aferen menuju dorsal horn (perifer) dan medula (kranial).<sup>19</sup>

Jalur nosiseptif dapat dibagi menjadi empat komponen: transduksi, transmisi, modulasi, persepsi (Gambar 1).<sup>23,24</sup>



Gambar 1. Ilustrasi jalur nyeri nosiseptif

Dikutip dari: Flaherty D. Understanding the mechanisms behind acute pain in dogs and cats. Vet Nurse. 2013

Pada Gambar 1, transduksi merupakan langkah awal dan transmisi mengubah sinyal listrik menjadi potensial aksi di dalam neuron tingkat pertama, sehingga memungkinkan sinyal mencapai otak untuk dirasakan. Modulasi terjadi secara sinkron dan menurun, bekerja pada neuron tingkat kedua dan dorsal horn.<sup>23</sup>

ne nyeri noniseptif dijelaskan sebagai berikut:<sup>55</sup>



a) Transduksi

Transduksi dimulai ketika terminal perifer dari serabut C nosiseptif dan serabut A-delta ( $A\delta$ ) didepolarisasi oleh energi mekanik, termal, atau kimiawi yang berbahaya. Selaput terminal ini mengandung protein dan saluran ion tegangan-gated yang mengubah energi termal, mekanik, atau kimia menjadi potensial aksi (AP). Terminal nosiseptor tersebar padat di seluruh kulit dan ditemukan lebih sedikit di periosteum, persendian, tendon, otot, dan paling sedikit di permukaan organ.<sup>58</sup>

b) Konduksi

Konduksi AP adalah fase kedua nosisepsi. Sebuah AP yang dihasilkan di terminal nociceptor dilakukan melintasi proses perifer ke proses pusat yang mendepolarisasi terminal presinaptik. Terminal presinaptik berinteraksi dengan jaringan interneuron dan neuron urutan kedua di kornu dorsalis. Interneuron dapat memfasilitasi atau menghambat transmisi ke second order neuron.<sup>58</sup>

c) Transmisi

Transmisi, fase ketiga dimulai ketika AP nosiseptif mencapai terminal presinaptik di tanduk dorsal. AP menyebabkan terminal presinaptik serat  $A\delta$  dan C melepaskan berbagai zat pro-nosiseptif ke dalam celah sinaptik. Terminal presinaptik serat-C diketahui melepaskan glutamat yang mengaktifkan reseptor  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol propionat (AMPA) postsinaptik; substansi P (SP), yang mengaktifkan reseptor NK1 postsinaptik; dan peptida terkait gen kalsitonin (CGRP), yang mengaktifkan reseptor CGRP postsinaptik.<sup>58</sup>

d) Modulasi

Modulasi transmisi nosiseptif adalah proses adaptif yang melibatkan mekanisme eksitasi dan penghambatan. Dalam keadaan berfungsi normal,

spons neuron urutan kedua dapat ditekan atau difasilitasi bergantung pada peristiwa lain yang penting bagi organisme.



### e) Persepsi

Persepsi nyeri nosiseptif tergantung pada pemrosesan saraf di sumsum tulang belakang dan beberapa daerah otak. Nyeri menjadi lebih dari sekadar pola potensial aksi nosiseptif saat mencapai otak. Potensi aksi yang naik ke traktus spinothalamic didekodekan oleh thalamus, korteks sensorimotor, korteks insular, dan cingulate anterior untuk dirasakan sebagai sensasi yang tidak menyenangkan yang dapat dilokalkan ke wilayah tubuh tertentu. Potensi aksi yang naik ke saluran spinobulbar didekodekan oleh amigdala dan hipotalamus untuk menghasilkan rasa urgensi dan intensitas. Hal ini merupakan integrasi sensasi, emosi, dan kognisi yang menghasilkan persepsi kita tentang rasa sakit.<sup>58</sup>

## 2. Nyeri neuropatik

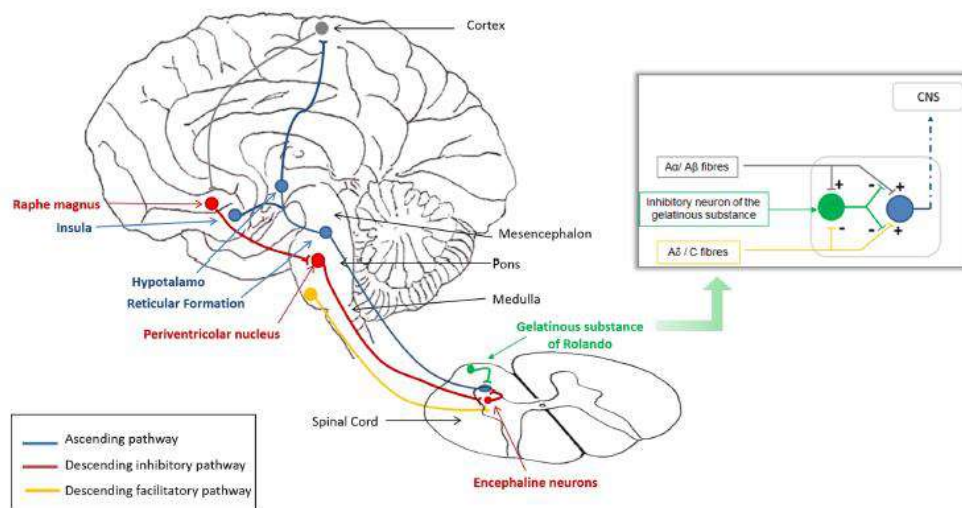
Nyeri neuropatik terjadi ketika terdapat lesi atau penyakit dalam sistem somatosensori. Hal ini dapat terjadi karena cedera langsung pada saraf, seperti sindrom tunel karpal, atau karena penyakit metabolik, seperti diabetes.<sup>22</sup> Nyeri neuropatik umumnya digambarkan sebagai cedera saraf atau gangguan saraf dan sering dikaitkan dengan allodynia. Penyebab utama nyeri jenis ini terutama disebabkan oleh peradangan atau penyakit metabolik, seperti diabetes, trauma, racun, tumor, penyakit saraf primer, dan infeksi herpes zoster. Sensitisasi sentral berperan yang cukup penting dalam proses ini. Nyeri neuropatik dapat disebabkan oleh kerusakan saraf, mempengaruhi sistem saraf somatosensori, dan dapat disebabkan oleh gangguan pada sistem saraf perifer atau pusat. Neurokimia akson yang rusak dapat diubah karena permulaan reaksi kompleks akibat kompresi, peregangan, atau transaksi saraf tepi, yang diikuti dengan hipereksitabilitas spontan pada lokasi tersebut.<sup>19</sup>

### 2.2.3 Mekanisme nyeri

Rangsangan nosiseptif somatik memasuki sumsum tulang belakang melalui saraf tulang belakang dan ditransmisikan sepanjang A bermielin  $\delta$  dan C dari sistem anterolateral. Serabut aferen ini bersinaps di tanduk dorsal sumsum tulang belakang, dan kemudian menyilang ke sisi yang berlawanan



dan naik melalui kolom putih anterior dan lateral kabel ke talamus. Rangsangan nosiseptif kemudian ditransmisikan ke korteks dan area subkortikal, yang mengaktifkan jalur menurun. Dalam sistem saraf pusat, area yang berperan utama dalam persepsi nyeri dan kodifikasi meliputi formasio retikuler (integrasi pengalaman nyeri), sistem limbik (respon emosional terhadap nyeri), hipotalamus (respon vegetatif dan neuroendokrin terhadap nyeri), dan thalamus (kesadaran nyeri dan reaksi selanjutnya). Persepsi nyeri dimodulasi pada tingkat pusat melalui jalur penghambatan menurun yang disebut sebagai sistem analgesia, terdiri dari jaringan neuron penghambat yang menekan sinyal nyeri sebelum diteruskan ke sistem saraf pusat. Pusat utamanya terletak di daerah periaqueductal dan periventricular mesencephalon dan di medula, yang mengaktifkan neuron penghambat dari tanduk dorsal sumsum tulang belakang. Beberapa neurotransmitter terlibat, terutama enkefalin dan serotonin, yang memediasi penghambatan A presinaptik dan postinaptik  $\delta$  dan serabut C pada kornu dorsalis, sehingga rangsang nyeri diblokir segera setelah memasuki medula spinalis. Persepsi nyeri juga dimodulasi pada tingkat tulang belakang yang menghambat transmisi rangsangan nosiseptif yang masuk sepanjang A $\delta$  dan serat C (Gambar 2).<sup>23</sup>



Gambar 2. Fisiologi nyeri dan analgesia

i: Rivasi G, Menale S, Turrin G, Coscarelli A, Giordano A, Ungar A. The Effects of Pain and Analgesic Medications on Blood Pressure. *Curr Hypertens Rep.* 2022;24(10):385–94.



Berbeda dengan sistem analgesia, ada jalur penurunan yang memfasilitasi, yang berasal dari tingkat supraspinal dan memfasilitasi penyampaian rangsangan nyeri ke otak. Sistem ini merupakan mekanisme pertahanan, yang bertujuan mendorong individu untuk melarikan diri dari situasi yang berpotensi berbahaya. Aktivasi jalur fasilitasi yang abnormal dan persisten dapat terjadi pada beberapa kondisi patologis, yang menyebabkan nyeri kronis dan hiperalgesia, seperti yang seharusnya terjadi pada nyeri otot kronis, nyeri neuropatik, dan migrain.<sup>23</sup>

#### 2.2.4 Nyeri pasca histerektomi

Pasien yang menjalani histerektomi dengan anestesi spinal dengan adjuvant morfin intratekal cenderung lebih nyaman dibandingkan dengan pasien yang menjalani operasi dengan anestesi umum. Anestesi spinal mengurangi kebutuhan opioid pasca bedah. Gejala yang paling umum adalah mual dan muntah, gatal, mengantuk dan kelelahan. Nyeri perut, mengantuk dan kelelahan lebih jarang terjadi dan dengan intensitas lebih rendah pada kelompok anestesi spinal.<sup>25</sup>

Nyeri pasca histerektomi dapat berasal dari neuropatik atau inflamasi. Nyeri inflamasi disebabkan oleh stimulasi nosiseptor perifer oleh mediator inflamasi (sitokin, endotelin, bradikinin, prostaglandin E<sub>2</sub>, leukotrien). Nyeri neuropatik disebabkan oleh cedera saraf sensorik aferen yang terletak pada daerah pembedahan. Reseptor sensibilitas eksteroseptif diwakili oleh ujung saraf bebas. Perpanjangan aksonal neuron terdapat di ganglia akar dorsal saraf tulang belakang (protoneuron). Aksonnya masuk ke sisi yang berlawanan, di mana membentuk saluran spinotalamikus lateral yang menuju ke talamus. Mengingat rute utama transmisi sinyal nyeri ke pusat yang lebih tinggi, saluran ini dibagi menjadi: lateral spinothalamic (neospinothalamic): yang sampai ke nukleus talamus lateral posterior ventral (VPL) yang membawa karakteristik nyeri berikut: durasi, intensitas dan lokasi. Saluran ini menghantarkan rasa sakit dengan cepat; spinotalamikus medial (paleospinothalamikus): yang berakhir di garis tengah dan inti intralaminar. Hal ini bertanggung jawab untuk memediasi reaksi dan persepsi emosional negatif terhadap nyeri dan memperlambat transmisi neuron ketiga menonjol ke korteks serebral di area sensorik lobus



parietal, girus postcentral, area 3, 1, 2. Ketika sinyal saraf mencapai korteks sensorik, orang tersebut menjadi sadar akan rasa sakit.<sup>26</sup>

### 2.2.5 Tatalaksana nyeri

Pengobatan nyeri kronis harus bersifat multiarah. Ada metode pengobatan farmakologis, fisik, rehabilitasi, neuromodulasi, metode psikologis dan dalam beberapa kasus, teknik invasif. Pada farmakoterapi harus selalu dipilih secara individual, karena apa yang membantu seseorang belum tentu membantu orang lain, dan bahkan mungkin berbahaya. Pilihan obat harus didasarkan pada diagnosis yang tepat dan pengobatan analgesik yang saat ini digunakan. Penting untuk mempertimbangkan kemungkinan efek samping yang terjadi pada penggunaan obat sebelumnya. Penting juga untuk mempertimbangkan kemungkinan interaksi obat yang diusulkan dengan obat lain yang digunakan pasien untuk penyakit lain. Untuk mendapatkan pengendalian nyeri yang efektif, digunakan kombinasi obat dengan mekanisme kerja berbeda.<sup>27</sup>

Terapi fisik dan rehabilitasi menjadi metode pendukung yang digunakan dalam pengobatan nyeri. Metode pengobatan fisik yang paling populer adalah: termoterapi (panas), cryotherapy (dingin), terapi laser, elektroterapi, teknik manual, ekstrak obat, kinesiterapi. Metode-metode tersebut jika digunakan dengan cara yang tepat dapat meningkatkan kehidupan dan mobilitas beberapa pasien. Terapi psikologis, faktor psikologis mempunyai pengaruh besar terhadap persepsi nyeri, serta efektivitas pengobatan. Oleh karena itu, semua pasien dengan nyeri kronis harus dapat memanfaatkan bantuan psikologis profesional, yang dapat mempengaruhi aspek emosional dari nyeri. Di antara metode psikologis yang efektif sebagai teknik pendukung pengobatan nyeri kronis, yang paling umum digunakan adalah: terapi kognitif, terapi perilaku, teknik relaksasi, dan hipnoterapi. Metode invasif, metode manajemen nyeri invasif harus diterapkan dan ditegakkan oleh spesialis berpengalaman dalam kasus tertentu. Ada banyak metode: mulai dari

of individu, pemberian obat intratekal (misalnya anestesi epidural saat an) hingga metode neurodestruktif (termolesi, neurolisis) dan bedah saraf. an modern menawarkan lebih banyak cara untuk mengobati rasa sakit. Hal



ini memungkinkan untuk memberikan bantuan kepada orang-orang yang menderita berbagai penyakit.<sup>27</sup>

## 2.3 Interleukin-6 (IL-6)

### 2.3.1 Pengertian IL-6

IL-6 adalah sitokin pleiotropik proinflamasi yang ada di TME. IL-6 adalah protein dengan berat molekul rendah 26 kDa dengan 185 asam amino yang diproduksi oleh banyak jenis sel termasuk neutrofil, makrofag, monosit, fibroblas, sel endotel, limfosit, dan sel tumor<sup>28</sup>. Dalam sistem saraf, sitokin proinflamasi klasik interleukin-6 (IL-6) berperan penting dalam pengembangan, diferensiasi, regenerasi dan degenerasi neuron tetapi bertindak sebagai molekul dengan potensi menguntungkan dan merusak. IL-6 dapat memberikan tindakan yang sepenuhnya berlawanan yang memicu kelangsungan hidup saraf setelah cedera atau menyebabkan degenerasi saraf dan kematian sel<sup>29</sup>.

Situs utama sintesis IL-6 adalah sel imun termasuk makrofag, sel glial dan neuron. Meskipun semua sitokin dari famili IL-6 bekerja melalui transduser sinyal IL-6 umum gp130/IL6ST, IL-6 bersama dengan subunit pengikat ligan (IL-6R) merupakan suatu yang unik karena menggunakan kompleks reseptor homomerik gp130/ IL6ST untuk mengatur inflamasi. Sinyal IL-6 yang berkumpul pada jalur pensinyalan umum di neuron sangat penting untuk tindakan pro-regeneratif neurotropin, seperti faktor pertumbuhan saraf (NGF). Melalui pensinyalan klasik dan alternatif downstream gp130, IL-6 meningkatkan diferensiasi neuron, pematangan, fungsi dan proses regeneratif IL-6 muncul sebagai sinyal komunikator kunci untuk interaksi neuroimun dalam sistem saraf dan melalui tindakan pleiotropiknya sangat penting dalam kesehatan dan penyakit<sup>29</sup>.

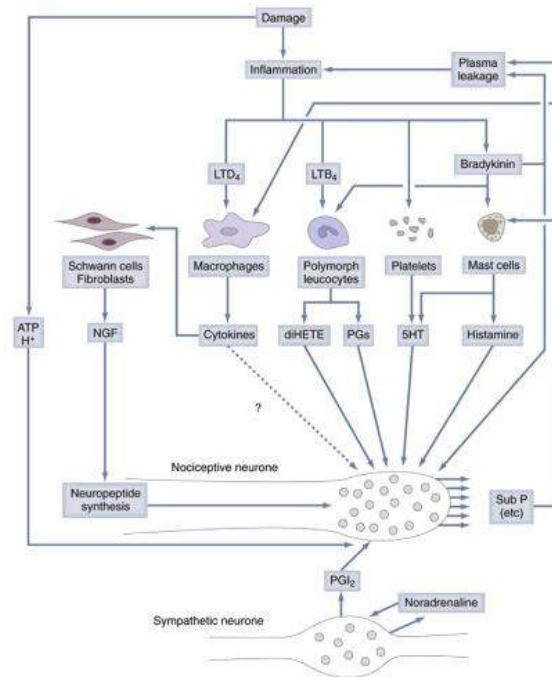
### 2.3.2 Sistem imun dan nyeri

Nyeri yang disalurkan oleh neuron nosiseptif dipengaruhi oleh sistem imun melepaskan mediator molekuler yang membuat sensitisasi nosiseptor dan gan erat sehingga menyebabkan peningkatan sensasi nyeri. Selama an, mediator molekuler dilepaskan dan selanjutnya dideteksi oleh





nosiseptor di terminal saraf tepi. Selain itu, banyak mediator terlarut juga dapat disekresikan dan dapat memperkuat rekrutmen sel imun.<sup>7</sup> Mediator molekuler nyeri berupa neurotransmitter, peptida, prostaglandin, sitokin, kemokin, protease ekstraseluler, dan proton (Gambar 5).<sup>30</sup>



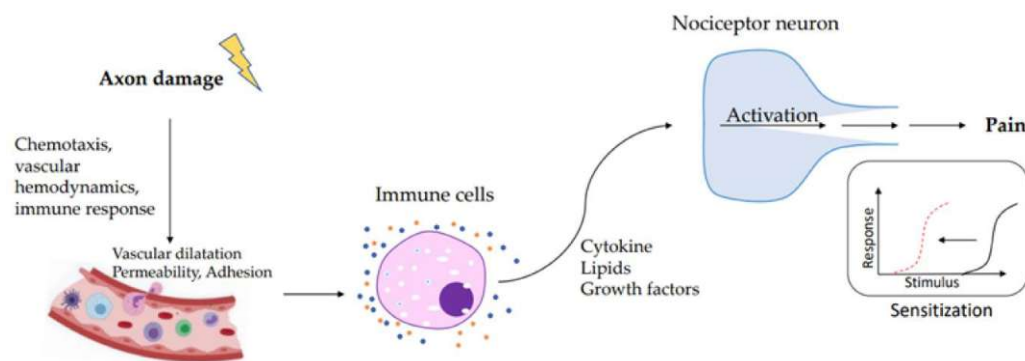
Gambar 3. Mediator inflamasi perifer

Dikutip dari: Meeks NM, Glass JS, Carroll BT. Acute pain management in dermatology Mechanisms and pathways. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2015;73(4):533–40

Pada Gambar 5, gambaran umum tentang faktor dan sel yang terlibat dalam aktivasi dan sensitisasi neuron nosiseptif setelah kerusakan jaringan dan peradangan. Perhatikan bahwa zat yang dilepaskan oleh sel inflamasi bekerja pada ujung saraf. Zat yang dilepaskan oleh ujung saraf (misalnya substansi P) pada gilirannya dapat memfasilitasi respon inflamasi. Nosiseptor mengenali masing-masing faktor proinflamasi ini melalui reseptor permukaan sel. Interaksi lokal antara faktor inflamasi meningkatkan rangsangan, dan sensitivitas, terhadap rangsangan mekanis dan termal, sehingga mengubah persepsi



Pada edema dan hiperemia, misalnya, disebabkan oleh molekul seperti peptida terkait gen kalsitonin, zat P, bradikinin, dan oksida nitrat yang dilepaskan saat terjadi kerusakan akson. Perubahan vaskular yang disebabkan oleh aksi molekul-molekul ini memungkinkan terjadinya invasi melalui sirkulasi sel-sel imun yang selanjutnya melepaskan mediator molekuler. Setelah aktivasi, potensial aksi ditransduksi ke badan sel nosiseptor di *dorsal root ganglia*. Rangsangan tersebut kemudian diteruskan ke medulla spinalis dan otak yang memproses rangsangan tersebut sebagai rasa sakit. Ketika terjadi peradangan, potensial aksi memerlukan rangsangan aktivasi yang lebih rendah karena ambang batas neuron nosiseptor untuk aktif menjadi berkurang dalam proses ini. Ambang batas yang lebih rendah ini menyebabkan sensitivitas nyeri atau hiperalgesia (Gambar 4).<sup>7</sup>



Gambar 4. Gambaran mekanisme sistem imun pada nyeri

Dikutip dari: Maio G Di, Villano I, Ilardi CR, Messina A, Monda V, Iodice AC, et al. Mechanisms of Transmission and Processing of Pain: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4).

Pada Gambar 6, saat terjadi kerusakan akson, faktor neuron yang dilepaskan dari neuron sensorik nosiseptor secara langsung mendorong kemotaksis leukosit, hemodinamik vaskular, dan respon imun. Sel imun melepaskan mediator yang dideteksi oleh reseptor saraf perifer nosiseptor yang mentransduksi rangsangan menghasilkan sensitisasi nyeri.<sup>7</sup>

Salvia sentral merespons cedera perifer melalui input saraf aferen, sirkulasi dan interaksi dengan sel imun. Aktivasi glia yang konsisten telah diamati

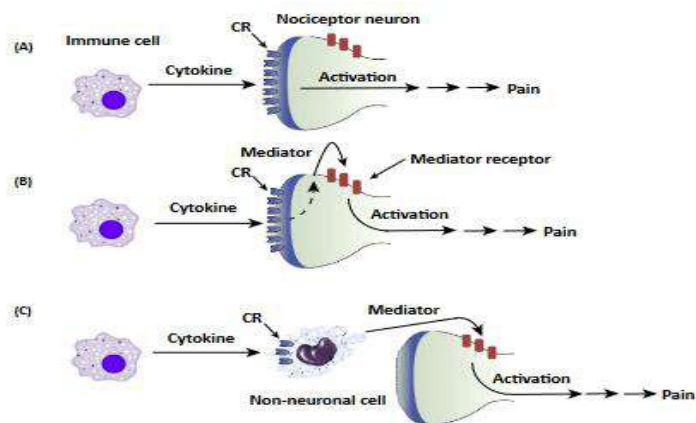


dalam penelitian cedera jaringan dalam dari berbagai tempat, seperti otot, sendi, batang saraf dan organ dalam dengan hiperaktif yang berhubungan langsung terhadap cedera inflamasi dan intensitas nyeri. Selain itu, glia secara selektif meningkatkan sensitisasi setelah cedera. Namun, tidak semua bentuk masukan nosiseptif mengatur fungsi glial. Respons glial bersifat selektif untuk berbagai bentuk masukan aferen primer. Di antara sitokin proinflamasi prototipikal, interleukin-6 (IL-6) telah terbukti bertindak sebagai pembawa pesan untuk transmisi sinyal imun perifer ke sistem saraf pusat dengan menginduksi aktivitas COX-2 dan pelepasan PGE2 dari sel endotel pembuluh darah otak. Migrasi sel imun ke sistem saraf pusat bersifat selektif. Faktanya, makrofag perifer atau monosit menyebar ke medulla spinalis dan berdiferensiasi menjadi sel dengan fenotip mikroglial. Sel-sel ini kemudian secara langsung berkontribusi terhadap respons glial di sistem saraf pusat. Setelah kedatangan impuls saraf nosiseptif, mediator saraf dan imun, seperti glutamat, ATP, zat P, peptida terkait gen kalsitonin, faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF), IL-6, dan ligan kemokin motif C-C 2 (CCL2), dilepaskan.<sup>7</sup>

### 2.3.3 Peran IL-6 dalam mekanisme nyeri

Sitokin berperan penting dalam inisiasi dan pemeliharaan penyakit inflamasi sebagai mediator interaksi sel. Selain efek peningkatan dan penghambatannya pada sel imun dan inflamasi, sitokin memberikan pengaruh yang cukup besar terhadap neuron sensorik. Mirip dengan mediator lainnya, sitokin dapat bekerja secara langsung pada nosiseptor atau, yang lebih umum, secara tidak langsung, merangsang pelepasan agen seperti prostaglandin. Selama fase akut, sitokin menginduksi sensitisasi melalui kinase terkait reseptor dan fosforilasi saluran ion sedangkan pada peradangan kronis, pengaturan transkripsi reseptor dan sinyal sekunder menjadi lebih penting.<sup>8</sup>





Gambar 5. Sitokin imun dan aktivasi nosiseptor pada nyeri

Dikutip dari: Cook AD, Christensen AD, Tewari D, McMahon SB, Hamilton JA. Immune cytokines and their receptors in inflammatory pain. Trends Immunol [Internet]. 2018;39(3):240–55.

Pada Gambar 7, representasi skematis dari pilihan potensial langsung atau tidak langsung untuk aktivasi nosiseptor yang dimediasi sitokin dalam pembangkitan dan pemeliharaan nyeri. (A) Aktivasi langsung suatu neuron oleh sitokin dengan reseptornya (CR) pada neuron. (B) Adapun (A) tetapi mediator turunan neuron endogen diperlukan untuk mengaktifkan nosiseptor melalui mekanisme autokrin (ditampilkan) atau parakrin. (C) Tindakan tidak langsung melalui mediator dari sel non-neuronal tetangga yang diaktifkan sitokin. Catatan: Jika CR diekspresikan pada suatu neuron, maka kombinasi (A) dan (C) dapat terjadi, yaitu sitokin dapat bekerja pada neuron baik secara langsung (A) maupun tidak langsung melalui mediator lain yang dihasilkan seperti pada (C).<sup>31</sup>

Sebagian besar penelitian hingga saat ini berfokus pada proses pro-inflamasi sitokin termasuk tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1), IL-6 dan kemokin IL-8.<sup>8</sup> Peran IL-1 $\beta$ , IL-6, tumor necrosis factor alpha, IL-17A, dan interleukin-5, yang bekerja langsung pada neuron nosiseptor. Nyeri inflamasi ditingkatkan oleh IL-6, yang menginduksi produksi prostaglandin dan

meningkatkan ekspresi TRPV1 dan transient receptor potensial ankyrin 1 (TRPA1) mengikat reseptornya gp130, yang diekspresikan pada nosiseptor. IL-1 $\beta$ , dan TNF/ $\alpha$  menginduksi sintesis prostaglandin dan/atau meningkatkan

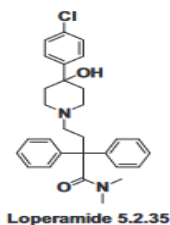


aktivasi saluran TRP dan Nav dan aktivasi ini mengarah pada sensitisasi neuron nosiseptor.<sup>7</sup> Sel imun lainnya, seperti sel mast, berperan dalam sensitisasi reseptor. Setelah aktivasi sitokin, sel mast melepaskan neurotransmitter serotonin, histamin, dan *growth factor*. Faktor-faktor ini menyebabkan sensitivitas terhadap nyeri pada nosiseptor. Sel mast terlibat dalam peradangan baik secara akut dan kronis. Faktanya, sel mast berkontribusi terhadap kroniknya nyeri.<sup>7</sup>

## 2.4 Loperamide

### 2.4.1 Struktur dan fungsi loperamide

Loperamide (5.2.35) (Imodium) adalah agonis reseptor  $\mu$ -opioid perifer dan merupakan substrat P-glikoprotein. Loperamide merupakan obat bebas yang digunakan untuk meredakan sindrom diare, termasuk diare akut, nonspesifik (infeksi); diare *traveler's* dan diare akibat kemoterapi dan protease inhibitor. Loperamide efektif untuk gejala diare yang tanpa rasa sakit atau *irritable bowel syndrome*.<sup>32</sup> Struktur kimia loperamide disajikan pada Gambar 8.



Gambar 6. Struktur kimia loperamide

Dikutip dari: Vardanyan R. 4-Substituted and 1,4-Disubstituted Piperidines. Piperidine-Based Drug Discovery. 2017. 147–221 hal.

Loperamide bekerja pada reseptor di sepanjang usus kecil untuk menurunkan aktivitas otot sirkular dan longitudinal, mengurangi diare dengan memperlambat pergerakan isi usus oleh otot-otot polos usus, dan mungkin juga dengan secara langsung menghambat sekresi cairan dan elektrolit dan/atau merangsang penyerapan garam dan air. Loperamide hanya mengobati gejala, penyebab diare (misalnya infeksi).<sup>32</sup> Berbeda dengan opioid lainnya, opioid dapat diserap, penetrasinya lebih sedikit ke dalam sawar darah-otak, dan memiliki efek seperti opioid sentral. Loperamide memiliki efek antisekresi



yang dimediasi melalui reseptor  $\mu$ -opioid dan menurunkan intensitas buang air besar dan membuat tinja menjadi kurang encer. Selain aktivitas antidiare, loperamide juga dilaporkan menghambat pertumbuhan parasit dengan aktivitas yang lebih besar melawan tahap parasit intraseluler. Loperamide sendiri tidak memiliki aktivitas antibakteri terhadap bakteri Gram-negatif, termasuk *P. aeruginosa* (MIC > 256  $\mu\text{g/mL}$ ). Namun, loperamide menunjukkan aktivitas antibakteri yang kuat terhadap bakteri Gram-negatif dalam kombinasi dengan minocycline, termasuk terhadap strain MDR.<sup>33</sup>

Loperamide dinyatakan mempunyai efek penghambatan langsung pada masuknya kalsium, efek analgesik dari loperamide yang disuntikkan secara intratekal yang disebabkan oleh blokade saluran kalsium yang bergantung pada tegangan pada ujung serabut aferen primer. Saluran kalsium tipe N dan P/Q sangat diekspresikan dalam neuron aferen primer murine. Oleh karena itu, saluran  $\text{Ca}^{2+}$  tipe N- dan P/Q terlibat dalam transduksi sinyal pada serat aferen nosiseptif. Oleh karena loperamide mempunyai efek yang kuat terhadap masuknya  $\text{Ca}^{2+}$ , sebagian dari aksi antinosiseptif dari loperamide yang diberikan secara intratekal berhubungan dengan efek penghambatannya pada masuknya  $\text{Ca}^{2+}$  di terminal aferen primer nosiseptif.<sup>44</sup>

#### 2.4.2 Indikasi dan kontraindikasi loperamide

Loperamide adalah obat antidiare oral yang dijual bebas yang dibuat pada tahun 1969, pertama kali digunakan secara medis pada tahun 1976, dan tersedia tanpa resep pada tahun 1988. Dalam beberapa tahun terakhir, terdapat peningkatan minat terhadap penggunaan loperamide non-medis, mulai dari penanganan gejala putus obat opioid secara mandiri hingga cara untuk menimbulkan euforia, misalnya mabuk. Dalam penggunaan medis, FDA menyetujui loperamide untuk pengobatan berbagai bentuk diare, termasuk diare karena perjalanan, sindrom iritasi usus besar yang berhubungan dengan diare kronis, diare nonspesifik akut pada pasien berusia

di atas. Penggunaan di luar label mencakup pengelolaan diare terkait  
opi.<sup>34</sup> Kontraindikasi loperamid yaitu kolitis (ulseratif, infeksi, atau terkait  
)<sup>35</sup>



### 2.4.3 Farmakokinetik dan farmakodinamik loperamide

Loperamide tersedia dalam berbagai formulasi, paling umum dalam bentuk tablet, kapsul, dan tablet orodispersibel yang meleleh di lidah. Tersedia dalam bentuk tablet 2 mg, kapsul, dan larutan oral dengan sediaan 1 mg/7,5 ml dan 2 mg/15 ml. Dosis pada dewasa, dosis awal yang dianjurkan untuk diare akut, seperti diare saat bepergian adalah 4 mg dosis awal, diikuti dengan dosis 2 mg setelah setiap tinja tidak berbentuk tetapi tidak melebihi 8 mg per hari untuk pengguna bebas dan 16 mg per hari dengan penggunaan resep. Untuk penggunaan kronis, dosis yang disarankan adalah 2 mg seperti BID. Pertimbangkan pemberian loperamide 30 menit sebelum makan empat kali sehari untuk pasien diare akibat kanker untuk memperlambat refleks kolik.<sup>34</sup>

Loperamide merupakan turunan fenilpiperidine dengan struktur kimia mirip dengan difenoksilat dan haloperidol dan tidak dapat diserap ketika dikonsumsi secara oral, dengan bioavailabilitas <2% sehingga hanya sedikit yang mencapai sirkulasi sistemik. Jika peningkatan konsentrasi plasma tercapai, obat tersebut merupakan substrat untuk transporter membran efflux yang bergantung pada ATP, P-glikoprotein, yang secara aktif mengeluarkannya dari SSP. Loperamide sepenuhnya dimetabolisme oleh sitokrom P450 (terutama CYP3A4) di hati di mana terkonjugasi dan diekskresikan dengan asam empedu. Waktu paruh loperamide adalah sekitar 11 jam, dan waktu untuk mencapai konsentrasi puncak adalah sekitar 2,5–5 jam. Namun demikian, waktu paruh hingga 40,9 jam telah dilaporkan dengan dosis maksimum yang direkomendasikan sebesar 16 mg pada sukarelawan sehat.<sup>36</sup>

### 2.4.4 Mekanisme aksi loperamide

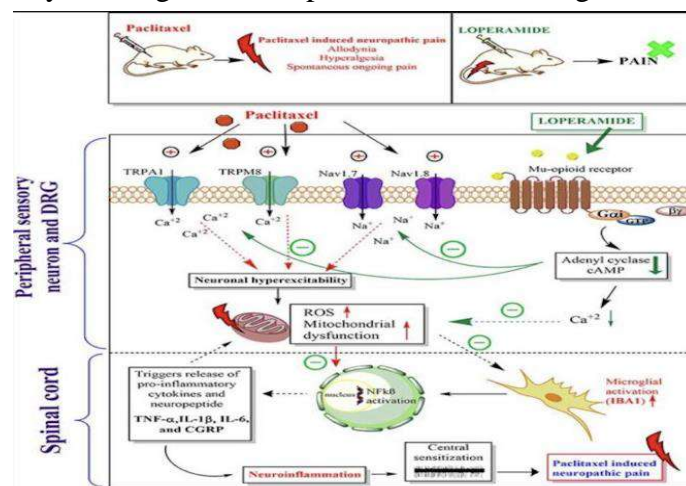
Loperamide adalah agonis reseptor  $\mu$ -opioid perifer. Pada dosis terapeutik, loperamide bekerja pada reseptor  $\mu$ -opioid langsung pada otot sirkular dan longitudinal usus untuk mengurangi waktu transisi, menghambat kehilangan elektrolit peristaltik, dan meningkatkan tonus rektal. Namun, karena loperamide

an substrat untuk P-glikoprotein pada dosis yang lebih tinggi, P-  
ein menjadi terhambat, memungkinkan loperamide melewati sawar darah-  
bekerja pada sistem saraf pusat, menghasilkan efek opioid sentral dan



toksisitas. Loperamide diketahui mencegah Subs P yang dimediasi  $Ca^{2+}$  masuknya ke dalam enterosit serta memblokir saluran kalsium *high-voltage* di hipokampus melalui neuron piramidal. Loperamide juga menghasilkan analgesia pada *formalin-test* dengan memblokir masuknya  $Ca^{2+}$  pada aferen primer terminal di dorsal horn tulang belakang

Penelitian Anagha Gadepali et al, bertujuan untuk menyelidiki efek loperamide sebagai agonis reseptor mu-opioid yang bekerja secara perifer pada nyeri neuropatik yang diinduksi paclitaxel pada tikus dan menjelaskan mekanisme yang mendasarinya. Pengobatan loperamide secara signifikan melemahkan



Gambar 7. Mekanisme kerja loperamide

hipersensitivitas mekanik dan dingin serta menghasilkan perilaku preferensi tempat yang signifikan pada tikus penderita neuropatik yang menunjukkan potensinya untuk mengobati nyeri yang timbul dan spontan. Lebih penting lagi, pengobatan loperamide pada tikus tanpa intervensi tidak menghasilkan preferensi terhadap *drug-paired chamber* yang menunjukkan potensi analgesik non-adiktif. Lebih lanjut, penyelidikan molekuler mengungkapkan peningkatan ekspresi saluran ion seperti TRPA1, TRPM8; *voltage gated sodium channels (VGSCs)* dan penanda neuroinflamasi di *dorsal root ganglion (DRG)* dan *medulla spinalis lumbal (L4-L5)* pada tikus dengan neuropatik, yang secara signifikan diturunkan regulasinya setelah pengobatan loperamide. Temuan ini secara kolektif menunjukkan bahwa aktivasi reseptor mu-opioid perifer berkontribusi terhadap perbaikan nyeri yang timbul dan nyeri spontan pada tikus neuropatik dengan menurunkan regulasi





saluran TRP dan VGSC bersamaan dengan penekanan stres oksida-nitrosatif dan kaskade peradangan saraf.<sup>48</sup>

Loperamide yang diberikan secara perifer tidak melewati sawar darah otak (BBB), karena merupakan substrat untuk pompa permeabilitas glikoprotein (P-gp) yang menghalangi masuknya ke otak. Namun, analgesia loperamide ditemukan sebanding dengan morfin. Efek anti-alodinik loperamide sistemik pada model nyeri neuropatik dihambat oleh antagonis reseptor mu-opioid metil-naltrexone dan CTAP (D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Arg-Thr-Pen -Thr-NH<sub>2</sub>) tetapi tidak oleh antagonis reseptor delta-opiat naltrindole hidroklorida. CTOP, antagonis reseptor mu-opioid selektif sepenuhnya membalikkan loperamide. Bahkan mekanisme antidiare loperamide dianggap disebabkan oleh blokade saluran kalsium. Dengan demikian, efek analgesik loperamide disebabkan oleh blokade saluran kalsium, reseptor NMDA dan aktivasi tidak langsung dari reseptor GABA. Loperamide dapat menekan nosisepsi melalui aktivasi reseptor mu-opioid dan juga blokade saluran kalsium. Hasilnya menyiratkan bahwa penutupan VGCCs memainkan peran sentral dalam antinoseptif loperamide.<sup>2</sup> Loperamide mengaktifkan reseptor opioid dan mungkin memblokir saluran kalsium, sehingga menghasilkan analgesia yang berkepanjangan. Namun demikian, loperamide juga diketahui bekerja melalui reseptor glutamat dan GABA, sehingga kerja loperamide intratekal pada reseptor ini pada nyeripasca bedah tidak dapat dikesampingkan.<sup>38</sup>

Loperamide juga ditemukan menghambat saluran jantung dengan gerbang Na<sup>+</sup> sehingga memperpanjang kompleks QRS, dan saluran hERG, yang meningkatkan interval QTc. Pemanjangan QRS dan QTc dapat menyebabkan disritmia ventrikel, takikardia ventrikel monomorfik dan polimorfik, torsade de pointes, fibrilasi ventrikel, sindrom brugada, henti jantung, dan kematian.<sup>34</sup>

Loperamide adalah agonis reseptor opioid yang menurunkan motilitas usus, sekresi cairan, meningkatkan tonus sfingter anal, mengakibatkan peningkatan sensitivitas, penurunan volume tinja.<sup>2</sup> Mekanisme antidiare loperamide dihasilkan dengan aksi langsung ke dinding usus. Seperti morfin dan agonis reseptor  $\mu$ -opioid lainnya, loperamide meningkatkan waktu transit usus dengan mengurangi



aktivitas propulsif dan meningkatkan aktivitas non-propulsif melalui efeknya pada plexus mienterikus di lapisan otot longitudinal. Loperamide juga meningkatkan tonus sfingter anal dan meningkatkan tidur malam. waktu kontinensia pada pasien dengan kantong ileo-anal. Loperamide juga memodifikasi transportasi air dan elektrolit di usus dengan menstimulasi penyerapan, dan dengan aksi antisekresi yang dimediasi oleh antagonisme calmodulin, suatu sifat yang tidak dimiliki oleh obat lain.<sup>35</sup>

Loperamide menghasilkan antinosisseptif setelah pemberian sistemik dan intratekal. Dalam percobaan yang melibatkan hewan sebagai model nyeri akut, loperamide lebih disukai diberikan melalui rute sistemik. Loperamide tidak melewati sawar darah otak; oleh karena itu, pemberian sistemik tidak menghasilkan efek samping yang menyenangkan seperti euforia, yang dapat menyebabkan kecanduan. Suntikan loperamide intratekal tunggal menghasilkan efek analgesik yang lebih tinggi dibandingkan morfin dalam jumlah yang sama. Ketika diberikan langsung ke dalam SSP, karena merupakan zat lipofilik, loperamide akan dengan cepat menginfiltrasi jaringan saraf di sekitarnya di tempat suntikan dengan penyebaran obat yang terbatas ke tingkat kranial dan kaudal, yang bertanggung jawab atas terjadinya efek samping seperti depresi pernapasan dan retensi urin.<sup>6</sup>

Loperamide dapat menghasilkan efek analgesik jika diberikan langsung ke dalam sistem saraf pusat atau ke dalam cairan serebrospinal di sekitarnya. Dalam penelitian Ray *et al.*, menilai efek analgesik akut loperamide (5 mg/kg) dibandingkan dengan morfin (5 mg/kg) dan morfin + loperamide (masing-masing 5 mg/kg) menggunakan metode tail flick dengan pemberian intratekal. Respon analgesik loperamide secara signifikan lebih tinggi dibandingkan morfin. Bahkan setelah 22 jam. Perbedaan efek yang mungkin terjadi lebih dari 49%. Nalokson merupakan antidotum efek analgesik loperamide. Hal ini menunjukkan bahwa loperamide dapat bekerja melalui blokade saluran  $Ca^{2+}$  selain dari aktivasi reseptor

loperamide terbukti menjadi pengganti morfin yang lebih baik sebagai  
spinal.<sup>4</sup>



Quyang *et al.* melalui penelitian pada tikus menunjukkan bahwa dua puluh empat jam setelah stimulus nyeri inflamasi, tikus disuntik dengan loperamide 1, 3, atau 5 mg/kg. 1 mg/kg loperamide mengembalikan aktivitas roda putar segera setelah injeksi. Loperamide dosis rendah (1 mg/kg) memberikan efek analgesik dan dapat mengembalikan aktivitas lari pada roda berputar setelah stimulus nyeri inflamasi pada tikus, namun pada dosis tinggi mengganggu aktivitas. Dengan demikian, loperamide dosis rendah merupakan cara baru untuk terapi analgesik dengan pemulihan tanpa efek samping mengantuk, euphoria dan sebagainya dalam pengobatan manusia dan hewan.<sup>5</sup>

Kumar *et al.* meneliti mekanisme efek analgesik sentral loperamide pada tikus Sprague-Dawley jantan dewasa menjalani operasi pemasangan kateter. Setelah pengujian awal, kelompok tikus yang berbeda diberikan dosis tetap intratekal (1 µg, 3 µg, 10 µg dan 30 µg) loperamide dan morfin. Efek analgesia dinilai dengan menggunakan alat penarik kaki Hargreaves pada 15 menit, 30 menit, 60 menit, 90 menit dan 120 menit. Loperamide menghasilkan analgesia yang lebih lama dan efek analgesik yang jauh lebih baik pada 42 jam dan 49 jam dibandingkan morfin. CTOP sepenuhnya membalikkan analgesia loperamide. Loperamide menghasilkan efek antinosiseptif yang bergantung pada dosis (3 mg, 10 mg dan 30 mg). 1 mg loperamide menunjukkan antinosisepsi pada 15 menit, 30 menit, dan 60 menit pasca pemberian.<sup>2</sup>

Loperamide juga merupakan obat hidrofobik dengan log P tinggi, yang mengakibatkan sekuestrasinya pada membran lipid proksimal. Begitu signifikannya penyerapan ini sehingga tidak melewati sawar darah otak. Namun, telah dilaporkan menghasilkan efek antihiperalgisik yang signifikan setelah pemberian perifer lokal pada model peradangan lokal (radang sendi lutut dan kaki) dan tes formalin meskipun tidak melemahkan allodynia setelah cedera saraf tepi. Demikian pula, pemberian loperamide intraplantar dapat menghilangkan algesia termal tetapi tidak allodynia pada model osteosarkoma tikus yang diinduksi oleh inokulasi sel NCTC 2472 ke dalam tibia. Efek analgesik diamati



dimediasi oleh reseptor opioid. Selain tindakan perifernya, pemberian loperamide neuraksial (intracisternal/intratekal) juga menyebabkan antinosisseptif.<sup>4</sup>

Pada penelitian Sasaki *et al.*, Loperamide pada dosis sistemik 1 mg/kg dan dosis lokal 1 µg/tempat menekan allodynia, sedangkan dosis yang lebih tinggi (dosis sistemik 3 mg/kg dan dosis lokal 5 µg/tempat) tidak mempengaruhi respon terkait nyeri. Pemberian opioid lokal dan topikal menghasilkan antinosisseptif pada jaringan yang meradang, dan analgesia opioid perifer meningkat pada jaringan yang meradang. Allodynia pada dermatom yang tidak mengalami lesi ditekan oleh loperamide pada dosis yang efektif melawan hiperalgesia inflamasi.<sup>39</sup>

Mekanisme analgesia lokal yang diinduksi loperamide mungkin berbeda dengan mekanisme pemberian obat sistemik. Injeksi loperamide ke dalam bidang reseptif kulit dengan cepat menginduksi penghambatan yang dimediasi reseptor nonopioid pada sifat respons nosiseptor yang tidak bermyelin, dan penerapan loperamide pada batang saraf menghasilkan blok konduksi pada aferen yang tidak bermyelin. Penerapan krim loperamide 5% menghasilkan penurunan nyeri yang signifikan dalam waktu 30 menit, yang berlangsung selama 2,5 jam. Selanjutnya, terjadi penurunan asupan oksikodon untuk menghilangkan rasa sakit.<sup>58</sup> Pemberian loperamide secara sistemik dan lokal membalikkan hipersensitivitas perilaku terhadap panas berbahaya dan rangsangan mekanis. Loperamide yang diberikan secara lokal juga memberikan efek analgesik pada tikus neuropatik dan menginduksi antinosisseptif pada tikus.<sup>40</sup> Loperamide dapat memberikan penghambatan yang lebih kuat pada serabut C perifer dibandingkan pada serabut A sehingga menghambat serangan berbahaya perifer yang dimediasi oleh serabut C yang hipereksitabel untuk mencapai SSP.<sup>40</sup> Loperamide memiliki beberapa aktivitas independen reseptor opioid, seperti memblokir saluran kalsium yang sensitif terhadap tegangan, berinteraksi dengan reseptor N-metil D-aspartat, dan menghambat arus yang diaktifkan hiperpolarisasi.<sup>41</sup>

#### **efek samping loperamide**

reaksi merugikan yang disebabkan oleh loperamide mungkin termasuk kram perut, sembelit, dan mual. Loperamide juga dapat menyebabkan



reaksi anafilaksis, ileus, atau reaksi kulit yang lebih parah seperti sindrom Stevens-Johnson dan TEN.<sup>37</sup> Efek samping umum loperamide yaitu mulut kering, perut kembung, kram perut, mual, ileus, sembelit, retensi urin, pusing, dan mengantuk. Efek merugikan yang serius yaitu megakolon beracun, enterokolitis nekrotikans, sindrom Stevens-Johnson, nekrolisis epidermal toksik, sinkop, pemanjangan interval QT/QTc, torsades de runcing, takikardia ventrikel dan aritmia ventrikel lainnya dan/atau serangan jantung.<sup>34</sup> Badan Pengawas Obat dan Makanan AS (FDA) telah mengeluarkan peringatan bahwa obat antidiare loperamide dosis tinggi dikaitkan dengan risiko masalah jantung.<sup>32</sup>

Laporan toksisitas jantung loperamide kini telah dijelaskan dengan baik. Secara umum, subjek (kebanyakan diantaranya berusia relatif muda) mengalami episode sinkop berulang yang tidak diketahui, seringkali tanpa penjelasan yang jelas, dan beberapa di antaranya mungkin mengalami serangan jantung dan pernafasan. Jika ditelusuri lebih lanjut, sering ditemukan bahwa pasien ini mengonsumsi loperamide dalam jumlah yang sangat besar, kadang-kadang 400-800 mg setiap hari, seringkali untuk jangka waktu yang lama.<sup>49</sup>

#### 2.4.6 Efek loperamide terhadap nyeri dan IL-6

Loperamide adalah agonis reseptor opioid yang jika diberikan secara perifer tidak melewati sawar darah otak sehingga hanya terfokus pada reseptor opioid perifer. Secara signifikan, reseptor opioid yang ada di sistem saraf perifer mengalami modulasi yang berbeda dari yang ditemukan di sistem saraf pusat. Temuan terbaru sepakat bahwa reseptor opioid yang diekspresikan dalam neuron sensorik perifer berada dalam keadaan tidak peka secara fungsional, tidak seperti pada neuron dari jaringan saraf pusat. Lebih jauh lagi, aktivasi inflamasi protein kinase C (PKC) menstimulus reseptor opioid untuk memberikan respons penuh terhadap stimulasi agonis, melakukan mekanisme unik untuk tingkat regulasi reseptor yang berbeda secara anatomis. Senyawa ini mampu menstimulasi sinyal yang sama distimulus oleh inflamasi tanpa mempengaruhi pusat otonom pusat, menghindari depresi pernapasan, sedasi, atau kecanduan.



Pada proses peradangan, reseptor opioid perifer (POR) mengalami peningkatan regulasi dalam kepadatan reseptor dan peningkatan aktivasi, sebuah fenomena yang tidak diamati pada reseptor opioid sentral (COR). Peningkatan transportasi, ekspresi, dan aksesibilitas POR selama peradangan ini memperkuat

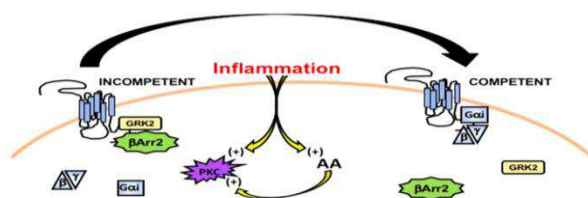


Fig. 1. Illustration of inflammation stimulating a conversion of the opioid receptor system from a state of incompetence to that of competence for activation on a peripheral nerve ending.  $\beta$ Arr2,  $\beta$ -arrestin 2.

Gambar 8. Ilustrasi inflamasi menstimulasi konversi sistem reseptor opioid dari tidak kompeten menjadi kompeten pada aktivasi ujung saraf perifer

potensi analgesia.<sup>56</sup>

Loperamide dapat menginduksi respon imun tambahan yang terkait dengan efeknya pada saluran kalsium dan reseptor opioid. Blokade masuknya kalsium intraseluler telah terbukti menyebabkan penurunan produksi sitokin proinflamasi yang bergantung pada LPS IL6, TNF $\alpha$ , MCP-1 dan IFN $\gamma$  pada makrofag murine. Aktivasi reseptor  $\mu$ -opioid menginduksi produksi kemokin proinflamasi TNF $\alpha$  dan prostaglandin E2 (PGE2) dalam sel endotel dan sel mononuklear darah perifer manusia. Dengan demikian, loperamide mungkin memiliki aktivitas imunomodulator.<sup>42</sup> Mediator nyeri seperti bradikinin, serotonin, substansi P, dan prostaglandin E2 meningkatkan masuknya Ca<sup>2+</sup> melalui CaV yang menyebabkan peningkatan signifikan kalsium intraseluler ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>). Peningkatan sinyal ([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>) dapat berkontribusi pada peningkatan aktivitas saraf yang diteruskan ke sistem saraf pusat dan menyebabkan peningkatan persepsi nyeri.<sup>43</sup>

Dalam penelitian Ying wu et al., Loperamide diidentifikasi sebagai *Nav channel bloker* (Pintu saluran natrium). Penghambatan saluran Nav diyakini oleh peneliti merupakan mekanisme utama Loperamide untuk menghilangkan rasa sakit di luar reseptor  $\mu$ -opioid. Sementara itu, jalur reseptor opioid juga dapat

garuhi efek pemblokiran loperamide pada saluran natrium, yang

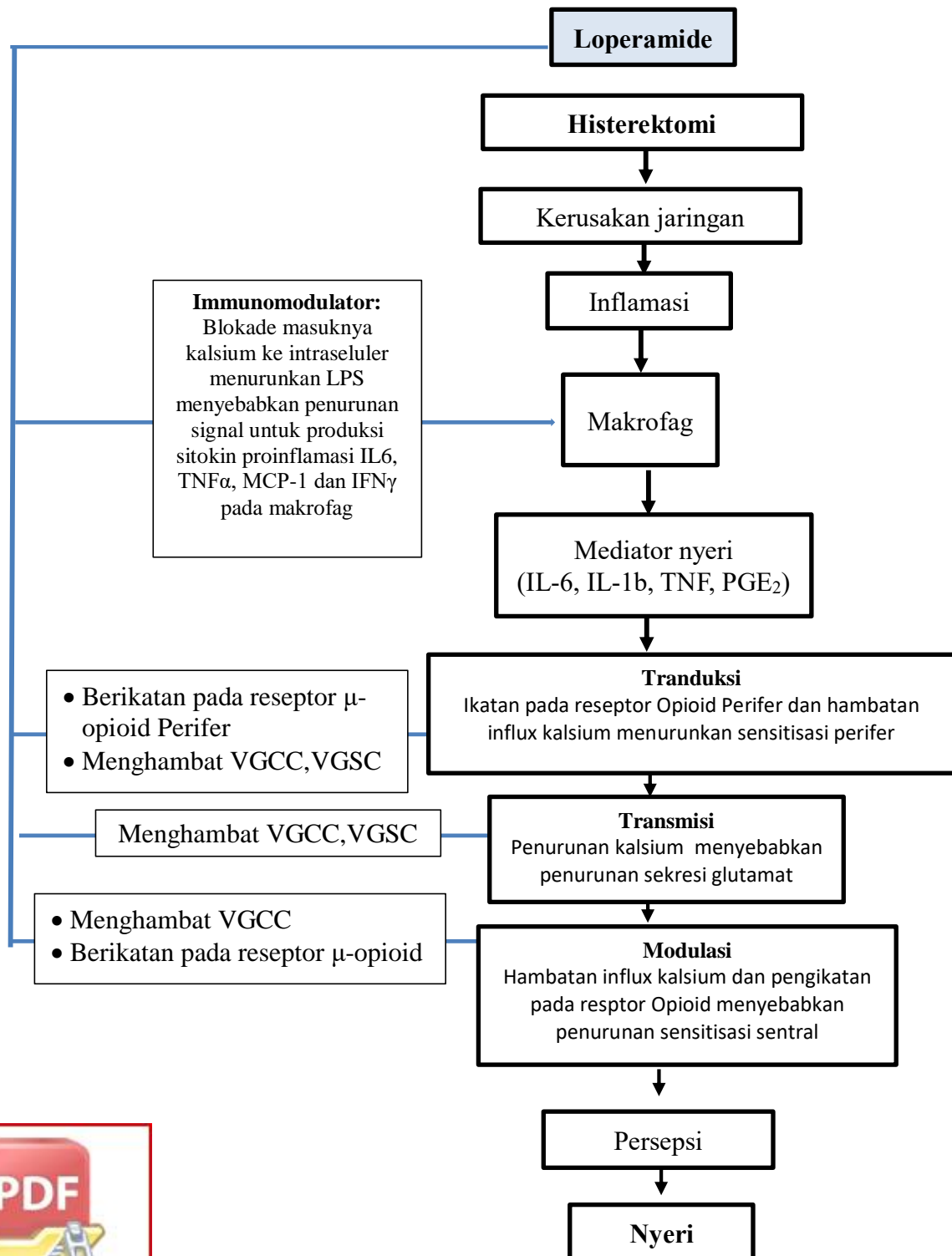
kan adanya interaksi silang antara saluran natrium dan reseptor opioid

mrosesan nyeri.<sup>47</sup>

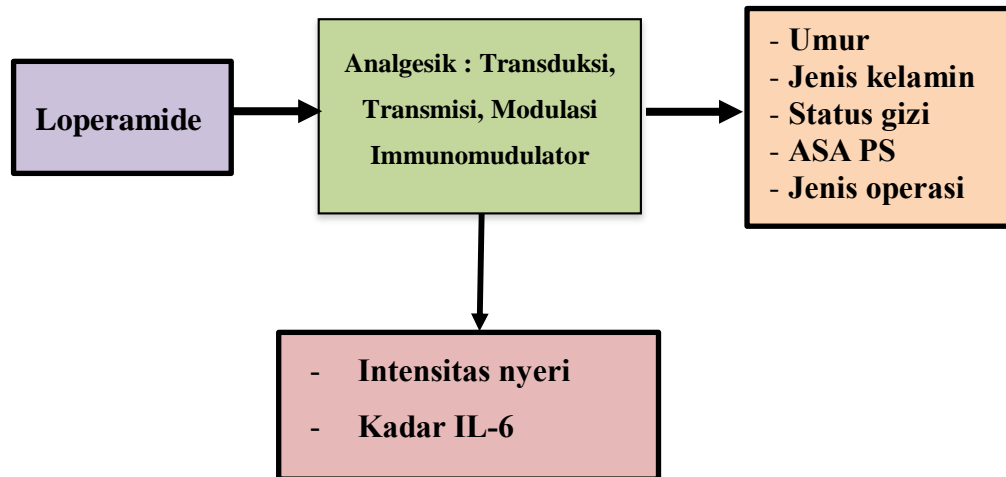


### BAB III

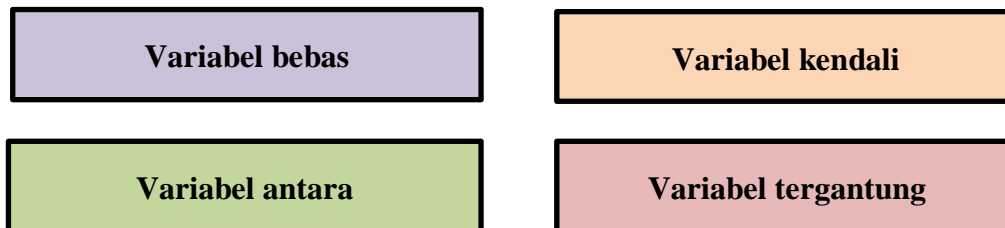
#### KERANGKA TEORI



**BAB IV**  
**KERANGKA KONSEP**



Keterangan:



Gambar 10. Kerangka konsep