

**DINAMIKA KADAR C-REAKTIVE PROTEIN PADA  
PROSEDUR LAPAROTOMI GINEKOLOGI DENGAN  
MULTIMODAL PREVENTIF ANALGESIA KOMBINASI  
EPIDURAL BUPIVAKAIN DAN PARECOXIB 40 MG**

*THE DYNAMICS OF C-REACTIVE PROTEIN LEVELS ON  
GYNAECOLOGY LAPAROTOMY PROCEDURE WITH  
PREVENTIVE MULTIMODAL ANALGESIA COMBINATION OF  
EPIDURAL BUPIVACAINE AND PARECOXIB 40 MG*

**ZULFIKAR DJAFAR**



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

**Dinamika Kadar C-Reaktif Protein pada Prosedur  
Laparotomi Ginekologi dengan Multimodal Preventif  
Analgesia Kombinasi Epidural Bupivakain dan parecoxib  
40 mg**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Derajat Magister

Program Studi Biomedik

Disusun dan Diajukan Oleh

**ZULFIKAR DJAFAR**

Kepada

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

## TESIS

### **Dinamika Kadar C-Reaktif Protein pada Prosedur Laparotomi Ginekologi dengan Multimodal Preventif Analgesia Kombinasi Epidural Bupivakain dan parecoxib 40 mg**

Disusun dan diajukan oleh :

**ZULFIKAR DJAFAR**

Nomor Pokok: P1507210167

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 15 Mei 2013

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,

**Dr. dr. Muh. Ramli A, SpAn-KAP-KMN   Dr. dr. Syafri K. Arif, SpAn-KIC-KAKV**

Ketua

Anggota

Ketua Program Studi Biomedik

Direktur Program Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin

**Prof. dr. Rosdiana Natzir, Ph.D**

**Prof. Dr. Ir. Mursalim**

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : **Zulfikar Djafar**  
No.Stambuk : P1507210167  
Program Studi : Biomedik / PPDS Terpadu (Combined Degree) Fakultas Kedokteran UNHAS

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

Makassar, 15 Mei 2013

Yang menyatakan,

**Zulfikar Djafar**

## KATA PENGANTAR

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

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

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

Ucapan terima kasih penulis yang sebesar-besarnya juga kepada Bapak Prof, dr. A. Husni Tanra, SpAn-KIC-KMN, dr. Syafruddin Gaus,

PhD, SpAN-KMN-KNA dan Dr. dr. Idham Jaya Ganda, SpA(K) ditengah kesibukannya masih menyempatkan diri membantu penulis.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

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

Nyeri atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.

6. Istri saya tercinta dr. Ramlah Massing dan ananda Shafira Alya Putri serta Nadya Azzahrah Zulfikar yang selalu dengan penuh kesabaran dan pengertian mendampingi saya dalam mengikuti pendidikan.

7. Almarhum ayah saya Drs. HM Djafar Ramli dan Ibunda tercinta Hj. St. Fatimah Soppeng dan Mertua saya Drs HM. Idrus Massing serta saudara saudara saya yang tidak henti-hentinya selalu mendoakan dan memberi dukungan, tanpanya penulis tak akan mampu menyelesaikan pendidikan dengan baik.

8. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu penulis secara langsung maupun tidak dalam menyelesaikan tesis ini.

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

Makassar, 15 Mei 2013

Zulfikar Djafar

## DAFTAR ISI

PRAKATA	i
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR LAMBANG dan SINGKATAN	x
ABSTRAK	xi
<i>ABSTRACT</i>	xii
I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Hipotesis	6
1.5. Manfaat Penelitian	6
II. Tinjauan Pustaka	8
2.1. Nyeri Pascabedah	8
2.1.1. Mekanisme Nyeri Akut Pascabedah	9

2.1.2.	Sensitisasi Perifer	15
2.1.3.	Sensitisasi Sentral	16
2.2.	CRP pada Jalur Nyeri Inflamasi	20
2.3.	Preventif Analgesia	23
2.4.	Epidural Analgesia	25
2.5.	Anestesi Lokal Bupivakain	28
2.6.	<i>Cox-2 Inhibitor</i>	29
2.7.	<i>Parecoxib</i>	32
2.8.	<i>Kerangka Teori</i>	35
III.	Kerangka Konsep	36
IV.	Metodologi Penelitian	37
4.1.	Desain Penelitian	37
4.2.	Tempat dan Waktu Penelitian	37
4.3.	Populasi dan Sampel Penelitian	37
4.4.	Perkiraan Besar Sampel	38
4.5.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	38
4.6.	Izin Penelitian dan Etical Clearence	39
4.7.	Metode Kerja	40
4.7.1.	Alokasi Subyek	40
4.7.2.	Cara Penelitian	40
4.8.	Alur Penelitian	43

4.9. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel Penelitian	44
4.10. Definisi Operasional	45
4.11. Kriteria Obyektif	47
4.12. Pengolahan dan Analisa Data	49
V. Hasil Penelitian	50
5.1. Karakteristik Sampel	50
5.2. Dinamika Kadar C-Reaktif Protein	52
VI. Pembahasan	57
VII. Kesimpulan dan Saran	62
Daftar Pustaka	64

## DAFTAR TABEL

nomor		Halaman
1.	Karakteristik sampel menurut diagnosa prabedah	59
2.	Hubungan antar sampel	61
3.	Dinamika kadar CRP sebelum uji normalitas	64
4.	Dinamika kadar CRP setelah uji normalitas	65
5.	Perubahan Velocity CRP	66

## DAFTAR GAMBAR

nomor	Halaman
1.	Mekanisme nyeri akut pascabedah 14
2.	Peran prostaglandin di perifer dan sentral 17
3.	Cedera pembedahan dalam menginduksi jalur neural dan humoral 26
4.	Produksi dan jalur prostaglandin dan tromboxan 31
5.	Kerangka Teori 35
6.	Kerangka Konsep 36
7.	Alur Penelitian 43
8.	Grafik Dinamika kadar CRP serum 54
9.	Grafik Velocity kadar CRP serum 56

## DAFTAR LAMPIRAN

nomor		halaman
1.	Persetujuan setelah penjelasan	68
2.	Lembar pengamatan	69
3.	<i>Advers event form</i>	71
4.	Contoh surat ke dokter primer	72

## DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan keterangan
AA	Asam arakhidonat
CRP	C-Reaktif Protein
Ca <sup>+</sup>	Kalsium
Cox-2	Cycloooksigense 2
Cox-2 inhibitor	Cycloooksigense 2 inhibitor
Enk	Enkefalin
GABA	Gamma aminobutyrric acid
HPA	Hipotalamus pituitary adrenal
H <sup>+</sup>	Hidrogen
IL-6	Interleukin 6
IL-1 $\beta$	Interleukin 1 Beta
IV	Intra Vena
Mg <sup>+</sup>	Magnesium
Na <sup>+</sup>	Natrium
NSAID	Non streoid anti inflamasi drug
NS	Nociceptive specific neuron
NO	Nitrous oksida
NE	Norepinefrine
NMDA	N-Methyl-D Aspartic acid
PGE2	Prostaglandin E2
PGG2	Prostaglandin G2
PGH2	Prostaglandin H2
PCA	Patient control analgesia
TNF $\alpha$	Tumor Necrosis Factor $\alpha$
TRP	Transient reseptor potential
WDR	Wide dynamic range neuron

## Abstrak

Anestesi dan pembedahan dihubungkan dengan peningkatan respon inflamasi yang dramatis. C-Reactive Protein (CRP) adalah salah satu protein fase akut yang kadarnya akan meningkat bila terjadi proses inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan kadar CRP pada kelompok yang mendapatkan epidural bupivakain 0,125% kombinasi parecoxib 40 mg dengan kelompok yang mendapatkan epidural bupivakain 0,125% yang digunakan sebagai multimodal preventif analgesia pascabedah laparotomi ginekologi. Penelitian eksperimental dilakukan secara acak pada 50 pasien dengan status fisik (ASA PS) II yang akan menjalani prosedur laparotomi ginekologi dengan anestesi epidural. Subyek penelitian dibagi dalam dua kelompok perlakuan, yakni kelompok pertama dengan kombinasi parecoxib 40 mg (n=25) dan kelompok kedua dengan kombinasi plasebo NaCl 0,9% (n=25). Kedua kelompok tersebut mendapatkan anestesi epidural selama operasi dan sebagai analgesia pascabedah. Pengambilan sampel darah pasien dilakukan 35 menit sebelum pembedahan untuk pengukuran kadar CRP, selanjutnya dilakukan pada 6 jam dan 24 jam pascabedah. Data diuji dengan Shapiro Wilk. Apabila distribusi data normal diuji dengan independent T test dan bila distribusi data tidak normal maka dilakukan transformasi data dengan fungsi log. Tingkat kepercayaan 95% dengan kemaknaan  $p < 0,05$ . Hasil penelitian menunjukkan kombinasi epidural bupivakain 0,125% dengan parecoxib 40 mg tidak menurunkan kadar CRP dalam 24 jam pascabedah.

Kata kunci : *C-Reactive Protein*, Epidural, Parecoxib, Bupivakain, Laparotomi Ginekologi.

**Abstract:**

*Anesthesia and surgery are associated with a dramatic increase in the inflammatory response. C-Reactive Protein (CRP) is one of the acute-phase protein levels which will rise during the inflammatory process. This study aims to compare the level of C-Reactive Protein (CRP) between the group receiving epidural bupivacaine 0.125% combined with 40 mg parecoxibe and the one treated with epidural bupivacaine 0.125% used as multimodal preventive analgesia after gynecological laparotomy operation. A randomised double blind experiment was administered to 50 patients with physical status (ASA PS) II who would experience gynecological laparotomy procedure with epidural anesthesia. The study subjects were divided into two treatment groups, one with a combination between epidural bupivacaine 0,125% and parecoxib 40 mg (n = 25) and the other one with a placebo combination with NaCl 0,9% (n = 25). Each would have epidural anesthesia during operation and the pos-tooperative analgesia. Thirty-five minutes before surgery, the patients' blood sample was taken for CRP level measurement and so was at 6 and 24 hours after surgery. The data were tested with Shapiro Wilk and if the data distribution was normal it would be with independent T test, but if the distribution was not normal, data transformation was to be performed by means of log function with reliability of 95% and a level of significance  $p < 0.05$ . The results indicates that the combination of epidural bupivacaine 0,125% with parecoxibe 40 mg does not decrease CRP level at 24 hour after surgery.*

*Keywords: C-Reactive Protein, Epidural ,Bupivacaine, Parecoxib, Laparotomy Gynecology.*

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1. Latar Belakang Masalah**

Anestesi dan pembedahan dihubungkan dengan peningkatan respon inflamasi yang dramatis yang kemudian diikuti dengan supresi sel-sel mediasi imunitas. Depresi respon imun dapat menurunkan kemampuan pertahanan tubuh dan meningkatkan kemungkinan terjadinya infeksi pasca operasi dan proliferasi neoplasma pada pasien dengan keganasan(Omera, 2006).

Beberapa tahun terakhir ini respon imun terhadap anestesi dan pembedahan menjadi perhatian dan ilmu pengetahuan tentangnya berkembang. Demikian juga dengan teknik anestesi lebih dikembangkan dengan memperhatikan aspek-aspek endokrin, neuroendokrin, kardiovaskuler, respirasi dan aspek metabolik. Sebelumnya penelitian lebih ditekankan pada upaya menurunkan morbiditas dan mortalitas karena pembedahan dan anestesi keduanya merupakan immunosupresif (Golubovska dkk., 2008).

Faktor kunci pengembangan anestesi dan pembedahan modern adalah keluaran yang aman dan bebas nyeri pasca operasi. Kejadian nyeri pasca operasi merupakan hal yang tidak dapat dihindari dan juga berhubungan dengan inflamasi dan respon stres. Stimulasi respon stres tidak terbatas pada periode intraoperasi tapi bertahan hingga pasca

operasi. Epidural analgesia yang berlanjut pada periode ini memberikan efek yang menguntungkan (Yokoyama dkk., 2005). Epidural analgesia berefek simpatolitik yang kuat karena menurunkan input aferen neural dari lokasi cedera dan ini menyebabkan menurunnya input eferen neural ke glandula adrenal (Yokoyama dkk., 2005). Epidural analgesia juga mensupresi respon aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA) terhadap stres pembedahan, hal ini nampaknya jelas pada pasien yang menjalani operasi bawah umbilikus. Pada operasi abdomen atas dan thorakal, epidural analgesia tidak konsisten mensupresi respon aksis HPA. Tidak ada alasan yang jelas untuk hal ini, tapi input aferen neural mungkin tidak terblok adekuat atau respon inflamasi berperan penting pada aktivasi aksis HPA pada tipe pembedahan ini (Mols, 2007).

Analgesia preventif merupakan ide yang timbul berdasarkan hipotesa bahwa transmisi aferen input noxius dari perifer di sepanjang periode perioperatif (misalnya akibat nyeri pasca bedah, insisi, peristiwa noxius intraoperatif, inflamasi pasca bedah dan ektopia) menuju ke medulla spinalis memicu sensitisasi saraf pusat yang berkepanjangan atau hipereksitabilitas yang memperkuat input dan perlukaan dan mengakibatkan peningkatan nyeri pasca bedah serta meningkatkan kebutuhan analgetik pasca bedah. Pendekatan preventif bertujuan menghambat induksi dari sensitisasi sentral sehingga menurunkan intensitas nyeri dan mengurangi kebutuhan analgetik (Katz dkk., 2008).

Preventif yang adekuat sebaiknya diberikan dengan pendekatan multimodal analgesia yang bertujuan untuk mencegah sensitisasi perifer dan sentral. Efektifitas preventif multimodal analgesia tidak hanya bermanfaat dalam menurunkan nyeri akut namun dapat mencegah nyeri kronik paska bedah (Reuben dkk., 2009).

Tujuan utama seorang ahli anestesi adalah memproteksi pasiennya terhadap segala resiko yang berhubungan dengan pembedahan. Respon stres merupakan respon yang alami yang akan mengubah homeostasis jaringan sehingga seorang ahli anestesi harus mengembangkan strategi untuk mengontrolnya. Namun hal ini bukanlah hal mudah. Berbagai penelitian dilakukan untuk menemukan teknik anestesi baru yang ideal dan bebas stres yaitu teknik yang dapat mengurangi aktivasi neuroendokrin, respon inflamasi dan imun (Omera, 2006). Sekitar 10 tahun terakhir, nampaknya jalur sitokin pada respon pembedahan dan interaksi antara sistem imunologi dan endokrin menjadi hal yang menarik (Desborough, 2000).

*C-Reactive Protein* (CRP) adalah salah satu protein fase akut yang terdapat dalam darah normal yang kadarnya akan meningkat bila terjadi proses inflamasi. CRP telah digunakan sebagai penanda inflamasi akut, diproduksi oleh hati sebagai respon terhadap kerusakan jaringan dan infeksi. Kadar CRP pada plasma telah dilaporkan berhubungan paralel dengan besarnya kerusakan jaringan, infeksi dan sepsis. Kadar CRP sangat sensitif terhadap inflamasi (Heper dkk., 2006).

Bajaj dkk (2004) membandingkan penggunaan parecoxib 40 mg IV sebagai preemtif analgesia sebelum dan sesudah prosedur operasi, didapatkan efektif untuk menurunkan skor nyeri bila diberikan sebelum operasi (Bajaj dkk., 2004).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Esme dkk (2011) mendapatkan bahwa penggunaan multimodal analgesia dengan kombinasi tramadol intravena (IV) dan flurbuprofen pada pengelolaan nyeri pasca bedah torakotomi menurunkan skor nyeri, interleukin-6 (IL-6) dan CRP pasca bedah dibandingkan pada kelompok kontrol namun kadar TNF $\alpha$  sama pada kedua kelompok (Esme dkk., 2011).

Ahmad MR dkk (2012) menunjukkan bahwa analgesia preemtif epidural memiliki rasio sitokin proinflamasi/anti inflamasi lebih rendah dibanding kelompok kontrol namun tidak bermakna, hal ini menunjukkan bahwa epidural preemtif tidak dapat menekan sensitisasi sentral melalui jalur humoral (Ahmad, 2012).

Berdasarkan paparan tersebut diatas maka peneliti akan menguji hipotesa bahwa pemberian multimodal preventif analgesia kombinasi epidural bupivakain dan parecoxib 40 mg dapat menekan proses inflamasi dalam hal ini CRP pada prosedur laparatomi ginekologi.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas dapat ditarik rumusan masalah :

Apakah dinamika kadar CRP lebih rendah pada prosedur laparatomi ginekologi dengan multimodal preventif analgesia kombinasi epidural bupivakain dan parecoxib 40 mg ?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk menilai dinamika kadar CRP pada laparatomi ginekologi dengan multimodal preventif analgesia epidural bupivakain kombinasi parecoxib 40 mg

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

- a. Mengukur kadar CRP pada kelompok multimodal preventif analgesia kombinasi epidural bupivakain dengan parecoxib 40 mg sebelum dilakukan prosedur laparatomi ginekologi
- b. Mengukur kadar CRP pada kelompok multimodal preventif analgesia epidural bupivakain dengan parecoxib 40 mg 6 jam pasca bedah laparatomi ginekologi
- c. Mengukur kadar CRP pada kelompok multimodal preventif analgesia epidural bupivakain dengan parecoxib 40 mg 24 jam pasca bedah laparatomi ginekologi

- d. Membandingkan kadar CRP kelompok multimodal preventif analgesia epidural bupivakain dengan parecoxib 40 mg pada ketiga pemeriksaan.
- e. Mengukur kadar CRP pada kelompok preventif analgesia epidural bupivakain sebelum dilakukan prosedur laparatomi ginekologi
- f. Mengukur kadar CRP pada kelompok preventif analgesia epidural bupivakain 6 jam pasca bedah laparatomi ginekologi
- g. Mengukur kadar CRP pada kelompok preventif analgesia epidural bupivakain 24 jam pasca bedah laparatomi ginekologi
- h. Membandingkan kadar CRP kelompok preventif analgesia epidural bupivakain tunggal pada ketiga pemeriksaan.
- i. Membandingkan kadar CRP pada kedua kelompok

#### **1.4. Hipotesa Penelitian**

Kadar CRP pada laparatomi ginekologi dengan multimodal preventif analgesi kombinasi epidural bupivakain dengan parecoxib 40 mg lebih rendah.

#### **1.5. Manfaat Penelitian**

- 1. Memberikan informasi ilmiah tentang dinamika kadar CRP pada prosedur laparatomi ginekologi dengan multimodal preventif analgesia kombinasi epidural bupivakain dengan parecoxib 40 mg maupun preventif analgesi epidural bupivakain tunggal

2. Dapat menjadi salah satu alternatif dalam pemilihan teknik analgesia pasca bedah
3. Sebagai bahan acuan untuk penelitian-penelitian selanjutnya

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Nyeri pembedahan

*The International Association for the Study of Pain* (IASP) mendefinisikan nyeri sebagai pengalaman sensori dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan kerusakan jaringan yang nyata atau yang berpotensi atau yang digambarkan seperti itu. Meskipun nyeri akut dan respon yang berhubungan dengannya dapat tidak menyenangkan dan terkadang melemahkan, kesemuanya penting untuk proses adaptif. Meskipun demikian, transmisi nyeri yang intens dan memanjang misalnya pada nyeri yang tidak diterapi dapat meningkatkan morbiditas pasca bedah atau trauma serta dapat berkembang menjadi nyeri kronik (Vadivelu dkk., 2009).

Nyeri dikategorikan berdasarkan banyak variabel termasuk durasi (akut, pemulihan, kronik), mekanisme patofisiologi (fisiologi, nosisepsi, neuropatik) dan konteks klinis (pasca bedah, berhubungan dengan keganasan, neuropatik, degeneratif). Nyeri akut mengikuti cedera trauma jaringan yang secara umum terbatas durasinya dan dihubungkan dengan reduksi intensitas temporal (Vadivelu dkk., 2009).

Nyeri nosisepsi didefinisikan sebagai persepsi noxius akibat kerusakan sel yang mengikuti pembedahan, trauma atau cedera yang berhubungan dengan penyakit. Nyeri nosisepsi juga disebut inflamasi

karena adanya inflamasi perifer dan mediator-mediator inflamasi berperan penting pada inisiasi dan perkembangannya. Secara umum, intensitas nyeri nosisepsi proporsional dengan besarnya kerusakan jaringan dan pelepasan mediator inflamasi (Vadivelu dkk., 2009).

Proses sensitisasi neural dan istilah klinisnya hiperalgesia digambarkan sebagai suatu eksaserbasi akut nyeri nosisepsi sebagai suatu respon ketidaknyamanan terhadap sensasi yang secara normal tidak dianggap menyakitkan, perubahan ini disebut hyperphatia dan allodinia.<sup>12</sup> Hiperalgesia diklasifikasikan menjadi bentuk primer dan sekunder. Hiperalgesia primer menggambarkan sensitisasi nosisepsi perifer dan ditandai oleh respon berlebihan terhadap stimulasi *thermal* pada atau daerah yang berdekatan dengan tempat cedera. Hiperalgesia sekunder melibatkan sensitisasi pada korda spinalis dan sistem saraf pusat dan termasuk meningkatnya reaktifitas terhadap stimulasi mekanik dan meluas pada area hiperalgesik (Vadivelu dkk., 2009). Proses ini melibatkan sejumlah proses dan perubahan di jalur saraf perifer dan sentral. Terdapat 4 proses yang terjadi pada suatu “ nosisepsi ”: (gambar 1)

### **2.1.1 Mekanisme Nyeri Akut Pasca Bedah**

#### **1. Transduksi**

Transduksi merupakan respon nosiseptor perifer terhadap trauma atau yang berpotensi rusak karena stimulasi kimia, termal atau mekanik.

Mediator noksius perifer baik yang dilepaskan dari sel yang mengalami kerusakan atau sebagai respon humoral dan neural terhadap cedera. Kerusakan sel berhubungan dengan pelepasan ion  $H^+$  dan  $K^+$  intraselluler, dan juga asam arakhidonat (AA) yang berasal dari membran sel yang lisis. Akumulasi AA menstimulasi dan meregulasi isoform enzim cyclooxygenase 2 (COX-2) yang akan mengkonversi AA menjadi metabolit biologis aktif termasuk prostaglandin E2 (PGE2), prostaglandin G2 (PGG2) dan prostaglandin H2 (PGH2). Prostaglandin dan ion  $H^+$  dan  $K^+$  berperan penting sebagai aktivator primer nosiseptor perifer, juga menginisiasi respon inflamasi dan sensitisasi perifer (Vadivelu dkk., 2009). Cedera jaringan akut mengakibatkan peningkatan sintesa dan ekstrasvasi sitokin proinflamasi humoral seperti IL-1 $\beta$  dan IL-6. Sitokin-sitokin ini berperan penting pada eksaserbasi edema dan sebagai komponen iritasi pada nyeri inflamasi. Penelitian-penelitian menunjukkan bahwa elevasi tingkat IL-1 $\beta$  mengakibatkan allodinia dan dapat berkembang menjadi nyeri persisten sedangkan analgesia pasca operasi yang efektif dapat menurunkan kadar level sitokin proinflamasi. Mediator inflamasi dan sitokin proinflamasi tersebut melakukan aktivasi terhadap saluran ion *transient reseptor potential* (TRP). Ada empat unit reseptor yang mengandung saluran ion sentral yang memungkinkan masuknya ion  $Ca^+$  dan  $Na^+$ . Masuknya ion  $Ca^+$  melalui saluran ion TRP berperan sebagai pembangkit dan mendepolarisasi segmen distal akson serta menghasilkan aksi potensial yang akan dihantarkan ke kornu dorsalis. Proses transduksi

ini dapat dihambat dengan obat anti inflamasi anti steroid (NSAID) (Vadivelu dkk., 2009).

## **Transmisi**

Transmisi adalah proses transfer impuls noxious dari nosiseptor primer ke sel kornu dorsalis medulla spinalis. Serabut A- $\delta$  dan C merupakan akson neuron unipolar yang mempunyai proyeksi distal yang disebut ujung nosiseptif yang terminal proksimalnya masuk ke kornu dorsalis medulla spinalis, cabangnya berada dalam saluran *Lissauer* dan berhubungan dengan sel *second order* yang lokasinya predominan di lamina Rexed II (substansia gelatinosa) dan V (nucleus proprius). *Second order* neuron kornu dorsalis terdiri atas dua tipe. Tipe pertama, disebut *nociceptivespecific neuron* (NS) yang ada dalam lamina I dan bereaksi terhadap rangsang dari serabut saraf A- $\delta$  dan serabut C. Tipe kedua, *wide-dynamic range neuron* (WDR) yang berlokasi dalam lamina V dan bereaksi terhadap rangsang noxious ataupun rangsang non noxious serta menyebabkan menurunnya respon *threshold* dan meningkatnya sehingga terjadi peningkatan sinyal transmisi ke otak dan terjadi persepsi nyeri, perubahan ini terjadi karena perubahan pada kornu dorsalis sebagai akibat kerusakan jaringan serta inflamasi (sensitisasi sentral). Sensitisasi sentral akan menyebabkan neuron menjadi lebih sensitif terhadap rangsang dan menimbulkan hiperalgesia dan allodinia. Sintesa protein fase akut dan peningkatan PGE dan nitrus oksida (NO) intraseluler/ekstraseluler berperan pada sensitisasi sentral dan

berhubungan dengan perubahan plastisitas neural dan respon tersebut memfasilitasi transmisi nyeri. Proses ini dapat dihambat oleh obat anestetik lokal (Vadivelu dkk., 2009).

## **Modulasi**

Konsep modulasi mengacu pada mekanisme supresi nyeri pada kornu dorsalis medulla spinalis dan pada tingkat yang lebih tinggi pada batang otak dan otak tengah. Pada korda spinalis berupa *intrinsic breaking mechanism* yang menghambat transmisi nyeri pada sinapsis pertama antara aferen primer noksius dan *second order* WDR dan sel NS sehingga mengurangi hantaran spinotalamikus dan impuls noksius. Modulasi spinalis dimediasi oleh aksi inhibisi oleh senyawa analgesia endogen yang dilepaskan dari interneuron spinalis dan ujung terminal akson inhibitor. Analgetik endogen termasuk enkefalin (ENK), norepinefrin (NE) dan *gamma aminobutyrric acid* (GABA) yang akan mengaktifkan opioid,  $\alpha$  adrenergik dan mediator lainnya yang akan menghambat pelepasan Glutamat dari aferen nosiseptif primer atau mengurangi respon pasca sinaptik *second order* saraf NS atau WDR. Proses modulasi merupakan keseimbangan antara mediator eksitasi dengan inhibisi dan efek penghambatan analgesia endogen (Vadivelu dkk., 2009).

Selain itu, sebagian sitokin seperti IL-1 $\beta$  dan IL-6 yang terbentuk di perifer bersama aliran darah akan sampai ke sistem saraf pusat yang akan menginduksi COX-2 pada neuron otak sehingga terbentuk

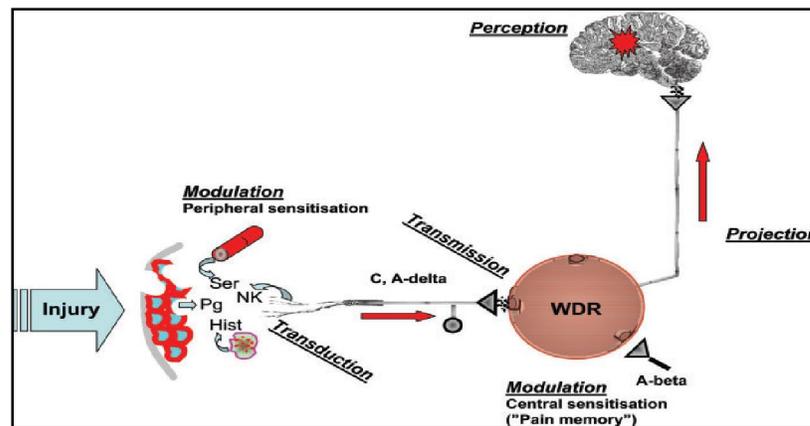
prostaglandin E2 yang juga mengakibatkan nyeri (Vadivelu dkk., 2009). Proses modulasi ini dapat dipengaruhi oleh pemberian opioid eksogen seperti morfin, petidin, dan fentanil serta COX-2 inhibitor.

## **Persepsi**

Persepsi merupakan hasil akhir dari interaksi yang kompleks dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang akhirnya menghasilkan suatu proses subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri. Serabut aferen nosisepsi dari *second order* mempunyai badan sel pada kornu dorsalis medulla spinalis yang berfungsi memproyeksi akson ke susunan saraf pusat yang lebih tinggi dan bertanggung jawab terhadap proses informasi nosisepsi. Seperti telah disebutkan sebelumnya serabut *ascending* menyilang sebelum berjalan ke arah kranial pada traktus spintalamikus. Umumnya saraf pada traktus spinotalamikus adalah *wide dynamic range* atau saraf *high threshold*, berjalan melewati pons, medulla serta otak tengah ke daerah spesifik di talamus. Dari talamus informasi aferen dibawa ke korteks somatosensorik. Traktus spinotalamikus juga mengirimkan cabang kolateral ke formasio retikuler. Impuls yang ditransmisikan melalui traktus ini berperan terhadap perbedaan nyeri dan respon emosi yang ditimbulkan. Formasi retikularis mungkin berperan terhadap peningkatan aspek emosional nyeri seperti refleks somatik dan otonomik. Aktivasi struktur supraspinal diperatarai oleh EAAs tapi neurotransmitter yang terlibat dalam proses sentral informasi nosisepsi

masih belum dapat dijelaskan (Katz dkk., 2008, Vadivelu dkk., 2009, Asburn dkk., 2001)).

Terapi analgetik tradisional ditujukan pada komponen persepsi nyeri pada *analgesic pathway*. Ada area tertentu seperti nukleus retikularis gigantoseluler merupakan salah satu nuklei tempat saraf nosisepsi *second order terminate* didepresi oleh anestesi umum dan analgetik opioid. Dengan pengetahuan tentang jalur nyeri dan proses yang terlibat, sekarang nyeri dapat dikontrol dengan menggunakan beberapa analgetik yang bekerja pada tempat berbeda pada jalur nyeri (Vadivelu dkk., 2009).



Gambar 1. Kerusakan jaringan menyebabkan perubahan pada perifer dan sentral. Di perifer, terjadi pelepasan substansi neurokinin, prostaglandin, serotonin dan histamin menyebabkan sensitisasi nosiseptor, sehingga terjadi perubahan dalam transduksi dan peningkatan konduksi impuls nosisepsi ke SSP. Sinyal nyeri yang terus-menerus dari nosiseptor pada saraf WDR menyebabkan perubahan jangka panjang dalam respon terhadap saraf-saraf ini ( Dikutip : dikutip dari Vadivelu N, Whithney CJ, Sinatra RS. Pain pathway and acute pain processing. In: Sinatra RS, Leon Casalola O, Ginsberg B, Viscusi ER, editors. Acute pain management. New York: Cambridge University Press; 2009. p. 3-12.)

### **2.1.2 Sensitisasi perifer**

Kerusakan jaringan menyebabkan dilepaskannya sejumlah substansi nyeri berupa ion K<sup>+</sup>, H<sup>+</sup>, serotonin, bradikinin, histamin, prostaglandin dan lain-lain. Substansi nyeri ini akan merangsang dilepaskannya substansi P dari ujung serabut A- $\delta$  dan serabut C yang disebut nosiseptor. Antara nyeri dan nosiseptor terjadi reaksi timbal balik positif artinya makin banyak nosiseptor yang dibangkitkan akan diikuti sensitivitas nosiseptor itu (Tanra, 2002).

Peningkatan jumlah maupun peningkatan sensitivitas nosiseptor itu menyebabkan proses transduksi meningkat pula yang dapat menyebabkan hiperalgesia primer pada daerah kerusakan jaringan. Selain itu terlepasnya substansi nyeri juga akan mensensitisasi nosiseptor di sekitarnya yang akan mengakibatkan hiperalgesia sekunder (Tanra, 2002).

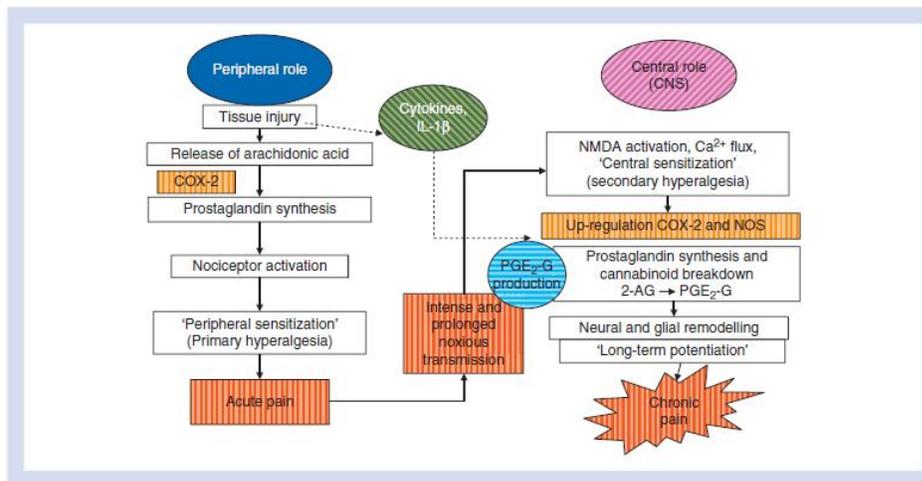
Kerusakan jaringan utamanya jaringan lemak akan menyebabkan terlepasnya asam arakhidonat yang dengan bantuan enzim COX akan diubah menjadi prostaglandin yang juga merupakan substansi nyeri. Obat-obat analgetik anti inflamasi nonsteroid pada umumnya merupakan antagonis enzim COX. Dengan cara menghambat pembentukan prostaglandin inilah suatu obat analgetik anti inflamasi nonsteroid menekan proses sensitisasi perifer (Tanra, 2002).

### **2.1.3. Sensitisasi sentral**

Secara umum proses sensitisasi sentral serupa dengan sensitisasi perifer. Transmisi nosiseptor di sentral juga dapat mengalami sensitisasi seperti di perifer yang juga bertanggung jawab terhadap munculnya hipersensitifitas akibat cedera. Pada awalnya proses ini dipicu oleh aktifitas nosiseptor di medulla spinalis yang selanjutnya mengakibatkan perubahan molekuler berupa transkripsi gen di neuron. Sensitisasi sentral memfasilitasi dan memperkuat transfer sinaptik dari nosiseptor ke neuro kornu dorsalis sehingga terjadi perubahan fungsi yang jika berlangsung lama bisa mengakibatkan plastisitas saraf. Proses ini dimulai oleh aktivasi kinase intraseluler yang akan memicu fosforilasi saluran ion dan reseptor mengakibatkan perubahan fenotip neuron. Stimulasi sensorik yang hebat akibat kerusakan jaringan dalam beberapa detik mengakibatkan neuron di medulla spinalis menjadi hiperresponsif sehingga terjadi hiperalgesia sekunder (nyeri pada daerah sekitar jaringan yang rusak). Sensitisasi sentral membutuhkan aktivitas nosiseptor yang singkat dengan intensitas yang kuat misalnya oleh inflamasi dan oleh aktivitas ektopik spontan setelah cedera saraf. Sensitisasi sentral merupakan urutan kejadian di kornu dorsalis yang diawali dengan pelepasan transmitter dari nosiseptor, perubahan densitas reseptor sinaptik, perubahan ambang, yang kesemuanya meningkatkan transmisi nyeri. Salah satu reseptor yang berperan adalah reseptor NMDA yang selama proses ini mengalami fosforilasi dan kepekaannya meningkat terhadap glutamat. Respon

berlebih terhadap glutamat ditandai oleh hilangnya blockade ion  $Mg^{++}$  yang mengakibatkan pembukaan saluran ion  $Ca^{++}$  yang lebih lama (Purba, 2010).

Eksitabilitas membran dapat diaktifkan baik oleh masuknya stimulus ambang bawah normal (*subthreshold*) ataupun juga stimulus atas ambang batas normal (*suprathreshold*). Fenomena ini menyebabkan munculnya nyeri ada rangsang di bawah ambang batas normal (allodinia) dan respon nyeri berlebih akibat rangsang nyeri (hiperalgesia) serta perluasan ke area yang tidak cedera (hiperalgesia sekunder) (Purba, 2010, Vadivelu dkk., 2009). (gambar 2)



Gambar 2. Peran prostaglandin perifer maupun sentral pada persepsi nyeri. (dikutip dari Vadivelu N, Whithney CJ, Sinatra RS. Pain pathway and acute pain processing. In: Sinatra RS, Leon Casalola O, Ginsberg B, Viscusi ER, editors. Acute pain management. New York: Cambridge University Press; 2009. p. 3-12.

Sensitisasi yang terjadi pascabedah selain akan membuat penderitaan juga merupakan sumber stress pascabedah yang berimplikasi

terhadap teraktivasinya saraf otonom simpatis dengan segala akibat yang pada gilirannya akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Oleh karena itu pengelolaan nyeri pascabedah seyogyanya ditujukan ke arah pencegahan atau meminimalkan terjadinya kedua proses sensitisasi tersebut. Sekitar 5-30% pasien masih menderita nyeri setelah 1 tahun pascabedah histerektomi (Purba, 2010).

Nyeri akut pascabedah histerektomi dapat berasal dari kulit, somatik dalam, dan struktur viseral. Nyeri viseral lebih sulit dilokalisasi dibanding nyeri somatik dan memiliki gambaran-gambaran unik yang lain (Vadivelu dkk., 2009). Beberapa faktor menyebabkan nyeri viseral lebih sulit dilokalisasi. Persarafan aferen viseral relatif lebih jarang dibandingkan persarafan somatik. Pada tingkat medulla spinalis, aferen viseral berakhir pada neuron-neuron pada lamina I, II, V, dan X, menyebar pada beberapa segmen dan dapat mencapai segmen kontralateral medulla spinalis. Kedua, neuron-neuron tersebut juga menerima input dari struktur somatik, sehingga dapat terjadi nyeri alih. Ketiga, organ visera merupakan organ yang unik dimana organ-organ torak, abdominal, dan pelvis, menerima persarafan ganda (contoh aferen spinal dan vagal), dan bukti-bukti menunjukkan adanya perbedaan fungsi pada saraf yang mempersarafi organ yang sama. Seperti halnya nyeri somatik, nosiseptor viseral juga tersensitisasi. Visera abdominal dan peritoneum dipersarafi dengan berbagai nervus-nervus segmental dan heterosegmental : (1)nervus segmental spinal (T5-11) melalui ganglion celiac, atau nervus segmental

spinalis (T9-L2) via ganglion mesenterika superior dan inferior, (2) nervus heterosegmental spinal (C3-4) atau nervus phrenicus, (3) nervus heterosegmental cranial (n.vagus) dan/atau (4) segmen sacralis (nervus parasimpatis sacralis) (Vadivelu dkk., 2009)

Meskipun secara luas menginervasi visera, secara umum n.vagus dianggap tidak memainkan peranan dalam nosisepsi. Namun n.vagus dapat berkontribusi terhadap pengalaman sensoris yang kompleks dari nyeri viseral, yaitu meliputi reaksi otonom yang kuat, termasuk mual dan dispnea. Karena adanya temuan bahwa vagotomi tidak efektif dalam mengurangi nyeri viseral, sedangkan perusakan ganglia paravertebral simpatis seringkali menghasilkan penurunan nyeri, nervus spinalis viseral ( aferen simpatis) dianggap sebagai penghantar informasi nosiseptif dari organ ke medulla spinalis (Vadivelu dkk., 2009).

Persarafan uterus berasal dari berbagai sumber. Persarafan parasimpatis yang berasal dari S2-S4 bergabung ke ganglion servikal Frankenhauser. Saraf simpatis, yang berpengaruh predominan pada persaraan uterus berasal dari T7-T8 menuju pleksus iliaca internal bilateral untuk bertemu dengan pasangan parasimpatisnya. Bersama-sama saraf-saraf tersebut mempersarafi bukan hanya uterus, melainkan juga vesika urinaria dan vagina bagian atas (Vadivelu dkk., 2009).

## **2.2. CRP pada jalur nyeri inflamasi**

Respon manusia terhadap trauma fisik seperti pembedahan adalah suatu integrasi kompleks yang dirancang untuk pemulihan jaringan yang cedera, pencegahan infeksi dan perbaikan homeostasis. Cedera jaringan dan hasil dari respon inflamasi menyebabkan perubahan pada kepekaan nosiseptif yaitu ambang batas aktivasi serabut A- $\delta$  dan serabut C menurun, nosiseptor tersembunyi akan teraktifasi dan nosiseptor perifer secara metabolik akan menjadi aktif. Sintesa dan transport neurotransmitter serta saluran ion meningkat yang selanjutnya akan meningkatkan eksitabilitas neuronal. Aktifitas neuron simpatis paska ganglion secara langsung meningkatkan inflamasi perifer dan juga dibutuhkan untuk menghasilkan beberapa mediator proinflamasi yang berpengaruh. Aktifitas nosiseptif berkontribusi terhadap komponen neurogenik inflamasi (Santos dkk., 2006)

Kaskade sitokin merupakan kunci penting dan dimulai dengan dilepaskannya sitokin IL-1 dan TNF- $\alpha$  dari makrofag yang teraktivasi dan monosit yang ada di jaringan yang akan menstimulasi pelepasan sitokin IL-6 (Sheeran dkk., 1997). Setelah trauma, konsentrasi IL-6 dalam plasma dapat dideteksi dalam 60 menit dan mencapai kadar puncak antara 4-6 jam dan bertahan hingga 10 hari. IL-6 merupakan penanda yang paling sesuai dengan derajat kerusakan jaringan, semakin lama kadar IL-6 dalam plasma semakin besar pula mortalitas paska bedah (Pepys dkk., 2003). IL-6 merupakan sitokin proinflamasi utama dan responsif untuk

menginduksi protein fase akut seperti CRP,  $\alpha_2$  makroglobulin serta anti proteinase lainnya di hepar (Sheeran dkk., 1997)

CRP akan meningkat kadarnya bila terjadi proses peradangan (inflamasi) atau bila ada kerusakan jaringan (nekrosis) yang disebabkan oleh penyakit infeksi maupun yang bukan disebabkan oleh infeksi. Tillet menemukan CRP pertama kali pada tahun 1930 sebagai fraksi polisakarida somatic nonspesifik yang diekstraksi dari serum penderita yang menderita pneumonia. Awalnya CRP disebut fraksi C karena protein ini mampu mengikat dan mempresipitasi atom C (karbon) gugus polisakarida dari kuman *Streptococcus pneumonia* (Singh, 2003)

CRP merupakan bagian dari protein pentrasin nonspesifik, salah satu dari protein fase akut, mengandung lima sub unit polipeptida nonglikosidase identik terdiri dari 206 residu asam amino dan berikatan satu sama lain secara non kovalen membentuk satu molekul berbentuk cakram pentamer dengan berta molekul 110-150 kDa. Protein ini disintesa di hati sebagai respon terhadap peradangan atau kerusakan jaringan. Kecepatan normal sintesanya adalah 1-10mg perhari. Sintesia CRP ekstrahepatis yaitu di neuron, plak atherosclerosis, monosit dan limakrofagosit juga telah dilaporkan (Singh, 2003).

CRP memiliki berbagai macam efek yang berhubungan dengan imunitas, inflamasi dan koagulasi. Fungsi CRP sebenarnya belum diketahui pasti. Sebagai suatu pengenalan molekul, CRP dapat mengikat

berbagai macam seluler dan struktur molekul, termasuk komponen ganda mikroorganisma. CRP mengaktivasi komplemen dan memiliki efek fungsional pada sel fagositik saat berinteraksi dengan reseptor immunoglobulin. CRP tampaknya memegang peranan penting pada lini pertama mekanisme pertahanan tubuh (Singh, 2003).

Sekresi meningkat kuantitasnya dalam 6 jam pada stimulus akut inflamasi. Konsentrasi plasma dapat meningkat paling sedikit 2 kali lipat tiap 8 jam dan mencapai puncak setelah 50 jam (Sheeran dkk., 1997). Pada orang sehat, CRP terdapat dalam plasma dalam jumlah yang sangat kecil ( $\pm 0,8$  mg/l) tetapi kadarnya dapat meningkat cepat hingga 300-500mg/l dalam waktu 48 jam saat terjadi infeksi dan inflamasi. Waktu paruh biologi CRP adalah 19 jam, yang akan berkurang hingga 50% per hari setelah stimulus fase akut dihilangkan. Konsentrasi CRP dapat kembali normal pada penyakit-penyakit inflamasi kronis seperti systemic lupus eritematosus (SLE), dermatomyositis, kolitis ulseratif dan leukemia (Singh, 2003).

Peningkatan nilai CRP tidak spesifik untuk beberapa keadaan namun sebagai marker inflamasi nampaknya sensitif (lebih dari 90%) (Sheeran, 1997). Protein fase akut ini berperan sebagai mediator inflamasi dan sebagai anti proteinase dan promosi perbaikan jaringan. Untuk mencegah reaksi berlebihan respon pro inflamasi, jaringan juga menstimulasi produksi dan pelepasan sitokin anti inflamasi seperti IL-10, IL-1ra dan TNF *soluble receptors*. Diindikasikan respon antara sitokin pro

dan anti inflamasi seimbang yang merupakan hal penting untuk prognosis klinis pasca bedah (Heper dkk., 2006, Kumar dkk., 2002, Kissin, 2005).

### **2.3. Preventif analgesia**

Praktek penatalaksanaan nyeri yang dilakukan hanya ketika nyeri terjadi secara perlahan digantikan oleh pendekatan preventif yang bertujuan untuk menghambat transmisi aferen dan cedera sebelum, selama dan setelah pembedahan. Ide pendekatan ini didasarkan hipotesis bahwa transmisi aferen input noxius dari perifer di sepanjang periode perioperatif (misalnya akibat nyeri pra bedah, insisi, peristiwa noxius intraoperatif, inflamasi pasca bedah dan ektopia) menuju medulla spinalis memicu sensitisasi saraf pusat yang berkepanjangan atau hipereksitabilitas yang memperkuat input dan perlukaan dan mengakibatkan peningkatan nyeri pasca bedah. Pendekatan preventif bertujuan menghambat induksi sensitisasi sentral sehingga menurunkan nyeri dan mengurangi kebutuhan analgetik (Katz dkk., 2008).

Periode perioperatif dapat dibagi menjadi tiga fase berbeda yaitu pre, intra dan pasca operasi. Ketiga fase ini memiliki kontribusi sehubungan dengan nyeri pasca bedah meliputi 1) input noxius dan nyeri pra bedah, 2)cedera serabut C akibat pemotongan kulit, otot, saraf dan tulang, retraksi luka dan lainnya, dan 3)aktifitas nosiseptif perifer pasca bedah, diantaranya respon inflamasi dan aktifitas ektopik saraf akibat cedera saraf pasca bedah. Setiap faktor tersebut memiliki kontribusi

terhadap sensitisasi perifer dan sentral dan kesemuanya merupakan target penatalaksanaan pendekatan preventif (Katz dkk., 2008).

Ide awal tentang nyeri pasca bedah yang diperkuat oleh kondisi hipereksitabilitas susunan saraf pusat akibat pembedahan pertama kali dikemukakan oleh Crile dan selanjutnya oleh Wall. Mereka mengemukakan bahwa analgesia preventif preoperatif dapat menghambat induksi sensitisasi saraf pusat akibat insisi dan karenanya mengurangi intensitas nyeri akut pasca bedah. Pada tahun 1994 Kissin mengganti istilah preemtif menjadi preventif dan memasukkan analgesia preemtif menjadi bagian dari preventif (Kissin, 2005).

Istilah preventif analgesia menegaskan fakta bahwa neuroplastisitas sentral terjadi oleh input nosisepsi sebelum, selama dan setelah pembedahan sehingga pendekatan preventif bertujuan menghambat induksi sensitisasi sentral sehingga menurunkan intensitas nyeri dan kebutuhan analgetik (Katz dkk., 2008)

Konsep multimodal analgesia telah diperkenalkan lebih dari satu dekade yang lalu sebagai teknik untuk meningkatkan efek analgesia dan mengurangi insiden yang tidak diharapkan terkait penggunaan opioid. Strategi ini dititikberatkan tercapainya analgesia optimal dengan cara penambahan analgesia yang bekerja sinergis dari kelas analgetik yang berbeda dan mekanisme yang berbeda. Hal ini menyebabkan dosis obat tertentu yang digunakan pada periode perioperatif berkurang. Saat ini

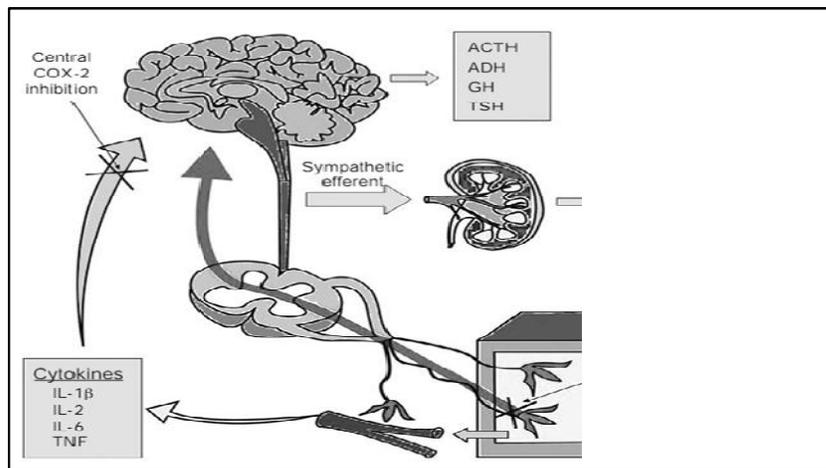
*American Society of Anesthesiology task force on acute pain management* menganjurkan penggunaan analgesia multimodal (Buvanendran dkk., 2009, White dkk., 2007, Fitzgerald, 2000).

#### **2.4. Epidural analgesia**

Kegunaan blokade neuroaksial baik epidural maupun spinal sebagai penyedia analgesia yang sempurna dan mensupresi beberapa aspek respon stres pembedahan telah disebutkan sejak tahun 1970. Ada beberapa penelitian yang dilakukan menunjukkan regional anestesi memperbaiki angka morbiditas dan mortalitas, seperti yang dilakukan oleh Yeanger dkk pada tahun 1987 yang menemukan bahwa secara statistik terjadi perbaikan morbiditas dan mortalitas pada pasien resiko tinggi yang menjalani pembedahan mayor dengan epidural anestesi dan analgesia (Bajaj, 2007).

Epidural analgesia dianggap oleh sebagian besar praktisi sebagai standar emas teknik analgesia untuk pembedahan mayor. Berpotensi menyediakan analgesia komplit dan dapat diterima pasien selama pemberian kontinyu (Yokoyama dkk., 2005). Epidural analgesia berefek simpatolitik kuat dengan menurunkan input aferen neural ke glandula adrenal. Epidural anestesi juga mensupresi respon aksis hipotalamus pituitari adrenal (HPA) terhadap respon stres pembedahan, hal ini nampak jelas pada pasien yang menjalani operasi di bawah umbilikus. Pada operasi abdomen atas dan torakal, epidural analgesia tidak konsisten

mensupresi respon aksis HPA. Tidak ada alasan untuk hal ini, tapi input aferen neural mungkin tidak terblok adekuat atau respon inflamasi berperan penting pada aksis HPA pada tipe pembedahan ini. Kejadian nyeri pasca bedah merupakan hal yang tidak dapat dihindari dan juga berhubungan dengan inflamasi dan respon stress. Stimulasi respon stress tidak terbatas pada periode intraoperasi tapi bertahan hingga pasca operasi. Epidural analgesia yang berlanjut pada periode ini memberikan efek yang menguntungkan (Yokoyama dkk., 2005). (gambar 3)



Gambar 3. Cedera pembedahan menginduksi jalur nosiseptif yang mengarah pada aktivasi respon stress neuroendokrin yang berperan pada efek samping luaran perioperatif. Tampaknya, terdapat dua bentuk *input* dari jaringan inflamasi ke susunan saraf pusat (SSP). 1) Yang pertama dimediasi oleh aktivitas elektrik dalam serabut saraf yang tersensitisasi (tanda panah). *Input* ini sensitif terhadap kinerja perifer inhibitor COX-2 dan terhadap blokade neural dengan anestetik lokal. 2) *Input* kedua berasal dari respon humoral yang berasal dari jaringan inflamasi, yang dapat menginduksi pelepasan sitokin yang akhirnya menginduksi pelepasan COX-2 di SSP. *Input* ini tidak terpengaruh oleh anestesi regional dan hanya dapat dihambat dengan inhibitor COX-2 yang bekerja sentral. (Dikutip dari Reuben S, Buvanendran A. The role of preventive multimodal analgesia and impact on patient outcome. In : Sinatra RS, Leon C, Ginsberg B, Viscusil ER, Mc Quay H, editors. Acute pain management. 1<sup>st</sup> ed. New York: Cambridge University Press; 2009. p. 172-83.).

Anestesi lokal yang diberikan ke dalam ruang epidural atau kaudal sakral mengakibatkan anestesi maupun analgesia melalui dua mekanisme.

Pertama, anestesi lokal berdifusi disepanjang dura untuk bekerja pada akar saraf dan korda spinalis yang prinsipnya sama jika diinjeksikan langsung ke ruang subaraknoid seperti pada blok spinal. Kedua, anestesi lokal juga berdifusi ke dalam daerah paravertebral melalui foramen intervertebra mengakibatkan blok saraf paravertebra multiple (Morgan dkk., 2006).

Saat ini blok epidural telah diterima secara luas sebagai teknik tatalaksana nyeri paska bedah yang jika dibandingkan dengan opioid parenteral, epidural analgesia memberikan analgesia yang lebih superior dan keuntungan fisiologis tertentu yaitu mengurangi respon stres neuroendokrin akibat pembedahan. Juga lebih superior jika dibandingkan dengan blok saraf perifer maupun PCA yaitu blok epidural dapat menumpulkan respon stres pada pembedahan ortopedi. Hasilnya, analgesia epidural dapat memberikan manfaat seperti percepatan penyembuhan luka, menurunnya angka komplikasi dan membaiknya luaran seperti kualitas hidup dan kepuasan (Billert, 2005). Disamping itu analgesia epidural dapat juga meningkatkan orientasi luaran klinis seperti menurunnya angka komplikasi pulmonal, infark miokard, thrombosis vena dalam dan emboli paru (Katz, 2008).

Pemberian campuran anestesi lokal opioid secara neuroaksial merupakan teknik yang sempurna dalam pengelolaan nyeri paska bedah. Lokal anestesi dapat menyebabkan blok simpatis dan motorik namun jika diencerkan hingga konsentrasi tertentu dapat memberikan efek analgesia

sempurna dengan blokade motorik yang minimal. Agen anestesi lokal yang umum digunakan adalah bupivakain dan ropivakain pada konsentrasi 0,125%-0,25%, dengan penempatan kateter yang optimal yang disesuaikan dengan dermatom insisi, kecepatan pemberian 5-10 ml/jam secara umum dapat memberikan efek analgesia yang memuaskan (Morgan dkk., 2006).

## **2.5. Anestesi lokal bupivakain**

Bupivakain adalah agen anestesi lokal golongan amino amida poten dengan durasi kerja yang panjang. Memiliki indeks terapeutik yang rendah, pada dosis 50 mg jika diberikan secara intravena dapat menyebabkan fibrilasi ventrikel. Dosis maksimal adalah 3 mg/kgbb pada penggunaan blok epidural, spinal dan saraf perifer (Morgan dkk., 2006).

Secara umum anestesi lokal bekerja dengan menghambat transmisi impuls saraf (hambatan konduksi) yaitu menghambat masuknya ion  $\text{Na}^+$  melalui saluran ion selektif  $\text{Na}^+$ . Sumbatan pada saluran  $\text{Na}^+$  oleh molekul anestesi lokal mengakibatkan hambatan minimal maupun menyeluruh terhadap permeabilitas  $\text{Na}^+$ . Perubahan influks ion  $\text{Na}^+$  mengakibatkan kegagalan peningkatan permeabilitas saluran ion  $\text{Na}^+$  sehingga menurunkan kecepatan depolarisasi akibatnya ambang potensial tidak akan tercapai sehingga aksi potensial tidak disebarkan, periode refraktori memanjang dan terjadi perlambatan kecepatan konduksi (Cassuto dkk., 2006). Mekanisme efek anti inflamasi anestesi lokal tidak

bergantung pada blokade saluran ion  $\text{Na}^+$  (Cassuto dkk., 2006, Meliala dkk., 2007).

Kerja anti inflamasi anestesi lokal berpengaruh langsung terhadap fenomena inflamasi selain pemblokiran transmisi neural dan penurunan inflamasi neurogenik. Hal ini bias ditunjukkan bahwa inhibisi protein Gq bertanggung jawab atas efek ini. Anestesi lokal menghambat pelepasan mediator inflamasi dan memblokir reseptor mediator tersebut. Anestesi lokal juga menghambat proses lalu lintas sel imun seperti proses adhesi dan transmigrasi sehingga lebih sedikit yang terakumulasi di tempat cedera. Juga terjadi inhibisi priming neutrofil, aktivasi NADPH oksidase dan pelepasan lisosomal. Anestesi lokal juga mengurangi cedera pembuluh darah yang disebabkan oleh sitokin dengan cara melindungi otot vaskuler dan endotel (Billert, 2005).

## **2.6. COX-2 inhibitor**

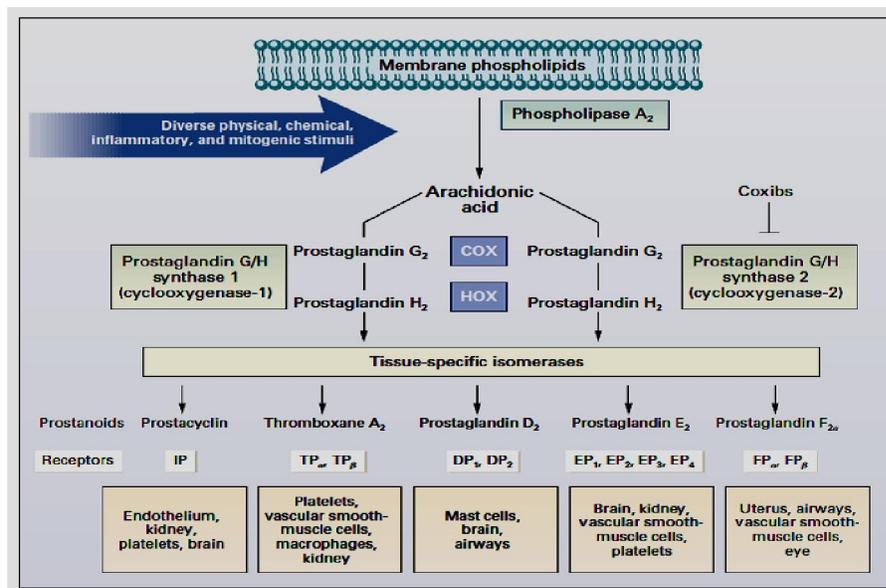
Akhir-akhir ini telah diketahui bahwa respon inflamasi akibat trauma pembedahan tidak dapat dihambat secara efektif oleh hambatan saraf perifer atau blok neuroaksial tunggal. Inflamasi perifer menunjukkan induksi penyebaran COX-2 dan ekspresi PGE2 di CNS. Proinflamasi IL-1 $\beta$  diketahui dapat menginduksi COX-2 pada inflamasi perifer maupun di CNS pada penelitian binatang. Pada nyeri paska bedah diyakini bahwa IL-6 merupakan mediator utama pada peningkatan COX-2 pada CNS. Bukti terbaru menunjukkan pemberian parecoxib yang bekerja sentral

menghambat COX-2 dan dapat menurunkan ekspresi PGE2 dibandingkan pemberian ketorolak yang menghambat COX-2 di perifer (katz dkk., 2008).

Cedera dan inflamasi jaringan akan menyebabkan munculnya perubahan lingkungan kimiawi pada ujung nosiseptor. Sel yang rusak akan melepaskan komponen intraselulernya seperti adenosin trifosfat dan ion  $K^+$ , pH menurun, sel terinflamasi akan menghasilkan sitokin, kemokin dan faktor pertumbuhan. Beberapa komponen tersebut akan langsung merangsang nosiseptor (*nociceptor activator*) dan komponen lainnya akan menyebabkan nosiseptor menjadi lebih hipersensitif (*nosiseptor sensitizer*) terhadap rangsang berikutnya. Sebagai contoh : adenosin trifosfat dilepaskan oleh sel yang cedera dan merangsang reseptor purin P dan mengaktifkan nosiseptor. Proton berikatan pada reseptor VI, dan menghasilkan nyeri beberapa waktu setelah cedera. Prostaglandin E2 (sebuah prostanoid) dan faktor pertumbuhan saraf berikatan pada reseptor prostaglandin E dan tirosin kinase A, menyebabkan sensitisasi tanpa langsung menimbulkan nyeri. Bradikinin akan mengaktifkan dan mensensitisasi nosiseptor dengan berikatan pada reseptor B2 (Gudin, 2010, Masdin 2010, Urban dkk., 2001)

Produksi prostanoid pada tempat cedera merupakan komponen utama reaksi inflamasi. Prostanoid terbentuk dari asam arakidonat dari membran fosfolipid dengan bantuan fosfolipase A2. *Cyclooxygenase-2* (COX-2) berperan mengkonversi asam arakidonat menjadi prostaglandin H, yang kemudian dikonversi menjadi bentuk prostanoid yang spesifik

misalnya prostaglandin E2. COX-2 dipicu oleh interleukin 1- $\beta$  dan *tumour necrosis factor- $\alpha$*  yang keduanya terbentuk beberapa jam setelah inflamasi dimulai, sehingga obat anti inflamasi yang selektif menghambat COX-2 tidak efektif pada nyeri nosiseptif atau inflamasi yang berlangsung cepat. Obat demikian bisa efektif pada kondisi nyeri kronis (misalnya : rheumatoid arthritis), dimana COX-2 ada secara kronik sebagai respon inflamasi menetap ( Fitzgerald dkk., 2001, Wolf, 2000, Latremoliere dkk., 2009). (gambar 4)



Gambar 4. Produksi dan jalur prostaglandin dan tromboxan  
(diikutip dari: Fitzgerald GA, Patrono C. The Coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2.  
N Engl J Med 2001; 345(6): 433-40.)

Selain memicu perubahan transkripsi yang tergantung aktifitas di neuron kornu dorsalis, inflamasi juga menghasilkan sinyal sitokin humoral, setelah tersebar secara sistemik dalam darah, bekerja pada sel endothelial sistem serebrovaskuler untuk memproduksi sitokin interleukin-

1 $\beta$  yang masuk ke cairan serebrospinal. Sumber IL-1 $\beta$  dan sitokin lain di CNS diambil dan diaktivasi oleh mikroglia. Mikroglia aktif di kornu dorsalis mempunyai peran penting dalam menginduksi nyeri neuropatik, termasuk melibatkan p38 MAPK. IL-1 $\beta$  bekerja pada reseptor di neuron medulla spinalis dan menyebabkan transkripsi luas dari COX-2 di neuron. Produksi prostaglandin menambah eksitabilitas neuron jalur somatosensorik. Penghambatan secara sentral yang diinduksi oleh COX-2 merupakan penyumbang utama terhadap kerja analgetik penghambat COX-2 pada nyeri post trauma dan inflamasi (Grubb, 1998, Ji dkk., 2003, Cheer dkk., 2001).

## **2.7. Parecoxib**

Parecoxib adalah jenis obat dalam sediaan injeksi yang larut air. Di pasaran dengan merek dagang Dynastat<sup>TM</sup> dalam kemasan 20 mg dan 40 mg yang merupakan prodrug dari valdecoxib, suatu generasi kedua COX-2 inhibitor selektif. Konversi secara cepat di hepar oleh enzim hidrolisis menjadi bentuk aktif valdecoxib. Metabolitnya juga merupakan COX-2 inhibitor selektif lemah yang selanjutnya dimetabolisme oleh jalur non-cytochrome P-450 menjadi metabolit glikoronide dan di ekskresi melalui ginjal (Padi dkk., 2004)

Sebelumnya telah disebutkan bahwa COX bertanggung jawab terhadap sintesa prostaglandin. Terbagi atas 2 bentuk isoform yaitu COX-1 dan COX-2. COX-2 adalah bentuk isoform yang diinduksi oleh sitokin

proinflamasi dan paling berperan pada sintesa prostanoïd yang merupakan mediator nyeri inflamasi dan demam. Pada dosis terapeutik bekerja menghambat secara selektif COX-2 baik di sentral maupun perifer. Pemberian dosis 40 mg IV akan memberikan efek analgesia dalam waktu 7-13 menit namun efek analgesia klinis terlihat dalam kurun waktu 23-29 menit dan mencapai puncak efek setelah 2 jam paska pemberian. Memiliki waktu paruh 8 jam dan akan memanjang jika ada gangguan fungsi hepar. Ikatan dengan protein sangat tinggi yaitu hingga 98% (Xu dkk., 2010).

Efek samping yang paling sering pada pemberian parecoxib adalah mual. Efek samping lain adalah hipertensi, pusing, dispepsia, insomnia, gatal, berkeringat, oligouria, arthralgia. Efek yang tidak diinginkan yaitu dapat terjadi gagal ginjal akut, gagal jantung, hepatitis, alergi hingga sindrom Steven Johnson (Xu dkk., 2010).

Bajaj dkk (2004) meneliti parecoxib 40 mg IV sebagai preemtif analgesia pada operasi abdomen yang diberikan 30-45 menit sebelum operasi dan dibandingkan dengan pemberian paska bedah. Pada kelompok preemtif didapatkan 100% tidak nyeri pada 12 jam pertama dan 70% pada 24 jam pascabedah. Sebaliknya, pada kelompok parecoxib paska bedah didapatkan 55% telah mendapat *rescue* pada jam ke 12 dan hanya 20% tidak nyeri pada 24 jam paska bedah. Disimpulkan bahwa parecoxib preemtif lebih superior dibandingkan paska bedah (Bajaj dkk., 2004)

Xu dkk (2010) meneliti efek parecoxib terhadap respon sitokin, respon stress dan analgesia paska bedah oftalmologi. Parecoxib 40 mg IM diberikan sebelum operasi didapatkan TNF $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  tidak menurun secara signifikan serta IL-6 dan IL-8 menurun secara signifikan dibanding plasebo. Epinefrin dan norepinefrin tidak menurun, kortisol dan adrenokortisol signifikan menurun pada grup perlakuan. Skor VAS menurun pada grup parecoxib. Sehingga dapat dikatakan bahwa parecoxib 40mg sebelum operasi menghasilkan analgesia yang lebih baik, menurunkan respon inflamasi serta menurunkan hormon stress (Xu dkk., 2010).

## 2.8. KERANGKA TEORI

