

KARYA AKHIR

**PERBEDAAN PENGARUH PEMBERIAN KETOROLAK DAN
METAMIZOL INTRAVENA SEBAGAI ANALGESIA PASCA BEDAH
SECTIO CESAREA TERHADAP PERUBAHAN AGGREGASI
TROMBOSIT**

***THE DIFFERENCE INFLUENCE OF INTRAVENOUS KETOROLAC
AND METAMIZOLE AS ANALGESIA POST SECTIO CESAREAN
SURGERY ON CHANGE IN THROMBOCYTE AGGREGATION***

MAWARDY ANWAR



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

MAKASSAR

2020



Optimization Software:
www.balesio.com

**PERBEDAAN PENGARUH PEMBERIAN KETOROLAK DAN
METAMIZOL INTRAVENA SEBAGAI ANALGESIA PASCA BEDAH
SECTIO CESAREA TERHADAP PERUBAHAN AGGREGASI
TROMBOSIT**

KARYA AKHIR

**SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK MENCAPAI GELAR
DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)**

**PROGRAM STUDI
ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF**

DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH

MAWARDY ANWAR

KEPADA

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

MAKASSAR

2020



KARYA AKHIR

PERBEDAAN PENGARUH PEMBERIAAN KETOROLAC DAN METAMIZOLE INTRAVENA SEBAGAI ANALGESIA PASCA BEDAH SECTIO CESAREA TERHADAP PERUBAHAN AGGREGASI TROMBOSIT

Disusun dan diajukan oleh :

MAWARDY ANWAR

Nomor Pokok : C113214104

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir

Pada tanggal **26 JUNI 2020**

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :

Komisi Penasihat

DR. Dr. Hisbullah, Sp.An-KIC-KAKV
Ketua

Dr. Nur Surya Wirawan, M.Kes, Sp.An-KMN-FIPM
Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001

a.n. Dekan,
Wakil Dekan Bid. Akademik,
Riset dan Inovasi

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang Bertanda Tangan Dibawah Ini:

Nama : Mawardy Anwar
Nomor Pokok : C113214104
Program Studi : Anestesiologi dan Terapi Intensif

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

Makassar, 26 Juni 2020

Yang menyatakan



MAWARDY ANWAR



KATA PENGANTAR

Puji syukur kita panjatkan ke khadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan judul “Perbedaan pengaruh pemberian ketorolak dan metamizol intravena sebagai analgesia pasca bedah sectio cesarea terhadap perubahan agregasi trombosit”.

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

1. Prof. DR. Dr. Muh. Ramli Ahmad, SpAn-KMN-KAO sebagai Ketua Komisi Penasihat Akademik Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam studi saya hingga menyelesaikan karya ini.
2. DR. Dr. Hisbullah, Sp.An-KIC-KAKV sebagai Ketua Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus sebagai pembimbing akademik yang senantiasa memberikan masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.



3. DR. Dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An-KMN sebagai Sekretaris Program Studi dan Anggota Komisi Penasihat Akademik Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
4. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu., MA, selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar yang telah member kesempatan pada kami untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
5. Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M., M.Med.Ed, selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah member kesempatan pada kami untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
6. Seluruh staf pengajar Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya penulis haturkan atas bantuan serta bimbingan yang telah diberikan selama ini.
7. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan seluruh direktur Rumah Sakit afiliasi dan satelit yang telah memberi segala

as dalam melakukan praktek anestesi, terapi intensif dan
ajemen nyeri.



8. Kepada orang tua saya tercinta H. Anwar MS Idris dan Sitti Djohor Taib yang telah memberikan dukungan dalam segala hal sehingga saya bisa mencapai tahap sekarang ini.
9. Kepada Istri saya Dr. Hikmatullah Sukardin dan anakku Nayla Quinsha Mawardy yang selalu penuh kesabaran dan pengertian selama mendampingi saya mengikuti pendidikan.
10. Kepada adik-adikku Melati Ekaharti Anwar, S.Farm, Dr. Marwah Widuri Anwar, Dr. Muh. Jundah Anwar dan Muh. Toban Loggaweno atas dukungan dan doanya.
11. Kepada Ayah dan Ibu mertua saya (alm.) Drs. H. Sukardin, BM dan Hj. Murni Kuruseng, BA di Sidrap atas doa dan dukungannya.
12. Kepada semua pihak yang telah membantu selama menjalani pendidikan yang tidak sempat penulis sebut satu persatu.

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

Makassar, 26 Juni 2020

MAWARDY ANWAR



ABSTRAK

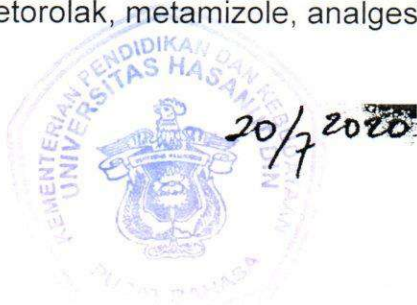
MAWARDY ANWAR. *Perbedaan Pengaruh Pemberian Ketorolak dan Metamizol Intravena sebagai Analgesia Pascabedah Sectio Cesarea terhadap Perubahan Agregasi Trombosit* (dibimbing oleh Hisbullah dan Nur Surya Wirawan).

Penelitian ini bertujuan menilai perbedaan pengaruh pemberian ketorolak atau metamizol sebagai analgesia pascabedah terhadap perubahan agregasi trombosit.

Penelitian ini merupakan penelitian uji klinis eksperimental acak tersamar tunggal. Pasien usia antara 19 - 40 tahun, status fisik ASA I-II, menjalani operasi sectio cesarea dengan regional anestesi, lama operasi 1 - 3 jam, dan berat badan normal (IMT 18 - 29,9 kg/m²) di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring lainnya. Pasien secara random dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok A: ketorolak dan kelompok B: metamizole, yang berjumlah sebelas orang setiap kelompok. Setelah itu, pasien diberi OAINS yang berbeda pada setiap kelompok. Kelompok A mendapatkan ketorolak 30 mg tiap 6 jam melalui jalur intravena, sedangkan kelompok B mendapatkan metamizol 1 gr tiap 6 jam melalui jalur intravena. Setelah 24 jam pascabedah, sampel darah pasien yang mendapatkan OAINS sesuai kelompok perlakuan diambil sebanyak 10 cc untuk dilakukan pemeriksaan agregasi trombosit. Dilakukan uji normalitas agregasi trombosit sebelum dan sesudah perlakuan dengan Shapiro-Wilk test. Dilakukan uji statistic perbedaan agregasi trombosit sebelum dan sesudah perlakuan antara kelompok ketorolak dan metamizol dengan t test (bila distribusi normal) atau dengan uji Mann-Whitney u test menggunakan independent t test (bila distribusi tidak normal). Semua uji menggunakan kriteria $\geq 0,05$.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa hasil analisis agregasi trombosit pada T0 tidak ditemukan adanya perbedaan signifikan antara kelompok ketorolak dan metamizol (nilai $p > 0,05$). Namun, pada T1 ditemukan adanya perbedaan signifikan agregasi trombosit di antara kedua kelompok sampel (nilai $p > 0,05$). Didapatkan penurunan agregasi trombosit pada kelompok ketorolak dibandingkan dengan kelompok metamizol pada konsentrasi 1, 2, 5, dan 10 secara statistik.

ci : ketorolak, metamizole, analgesia, sectio cesarea, agregasi
t



ABSTRACT

MAWARDY ANWAR. *The Different Effect of Intravenous Ketorolac and Metamizole as Analgesia Post Sectio Caesarean Surgery on the Changes of Thrombocyte Aggregation* (supervised by **Hisbullah** and **Nur Surya Wirawan**)

The aim of this research is to assess any differences on the effect of ketorolac and metamizole as post-surgery analgesia on thrombocyte aggregation.

This research was a single randomized experimental clinical test on patients ranging from 19 to 40 years old, physical state ASA I-II, undergoing section caesarean surgery with regional anesthesia for a 1-3 hour surgery, and normal weight (BMI 18-29.9 kg/m²) in the Public Hospital of DR. Wahidin Sudirohusodo, Makassar and other branch hospitals. The patients were randomly divided into two groups, i.e. group A: ketorolac and group B: metamizole. Each group consisted of 11 patients. After that, the patients were given different NSAID in which group A was given 30 mg intravena ketorolac in six hours and group B was given one gr intravena metamizole in six hours. After 24 hours post-surgery, 10 cc of patients' blood with NSAID was taken to check the thrombocyte aggregation. Thrombocyte aggregation normality test was done before and after experiment with Shapiro-Walk. Statistical difference test before and after experimental between ketorolac and metamizole was done using independent t test (if the distribution was normal) or Mann-Whitney U test (if the distribution was not normal). All test using criteria ≥ 0.05 .

The results of the study indicate that based on T0 analysis, there is no difference found between ketorolac and metamizole (p value > 0.05). However, based on T1, there is a significant difference of thrombocyte aggregation between the two sample groups (p value > 0.05). Statistically, there is a decrease of thrombocyte aggregation in ketorolac group compared to metamizole group in concentration 1, 2, 5, and 10.

Key words: ketorolac, metamizole, analgesia, section, caesarean, thrombocyte, aggregation



Optimization Software:
www.balesio.com



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
 BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian	6
D. Hipotesis Penelitian	7
E. Manfaat Penelitian	7
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Nyeri Pasca Bedah.....	9
B. Mekanisme Nyeri Akut.....	11
C. Prostaglandin	12
D. Obat Antiinflamasi Non Steroid	16
E. Ketorolak	20
1. Farmakologi	20
2. Farmakokinetik.....	21
F. Metamizol	25
1. Farmakologi	25
2. Farmakodinamik	26
3. Farmakokinetik	26



G. Koagulasi.....	31
1. Sistemprokoagulasi.....	31
2. Jalur ekstrinsik	31
3. Jalur intrinsik.....	32
4. <i>Activated partial thromboplastin time (APTT)</i>	34
5. Pemeriksaandefisiensi faktor pembekuan.....	34
6. <i>Protrombin time (PT)</i>	35
7. <i>Clotting time (CT)</i>	36
8. <i>Bleeding time (BT)</i>	37
H. Trombosit	37
1. Produksi trombosit	37
2. Struktur trombosit.....	40
3. Fisiologi trombosit.....	42
4. Fungsi trombosit	46
5. Adhesi dan agregasi trombosit.....	46
I. Anestesi Regional	48
J. Perubahan Fisiologi Selama Kehamilan.....	52
1. Efek sistem saraf pusat.....	52
2. Efek pernafasan	53
3. Efek kardiovaskular	55
4. Efek ginjal dan gastrointestinal	58
5. Efek pada hati	58
6. Efek hematologis	59
7. Efek metabolik	59
8. Efek muskuloskeletal.....	60
K. Kerangka Teori.....	61
BAB III KERANGKA KONSEP	62
BAB IV METODE PENELITIAN	
A. Desain Penelitian.....	63
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	63
C. Populasi dan Sampel Penelitian.....	63



	D. Perkiraan Besar Sampel	64
	E. Kriteria Inklusi, Eksklusi dan Drop Out	65
	F. Ijin Penelitian dan Kelayakan Etik (Ethical Clearance).....	66
	G. Prosedur Penelitian	66
	H. Alur Penelitian	68
	I. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	69
	J. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	69
	K. Penyajian dan Pengolahan Data.....	71
	L. Jadwal Penelitian	72
	M. Personalia Penelitian	72
BAB V	HASIL PENELITIAN	
	A. Karakteristik Sampel	73
	B. Perbandingan Trombosit Pre-Post Operasi	74
	C. Agregasi Trombosit	76
BAB VI	PEMBAHASAN.....	82
BAB VII	KESIMPULAN DAN SARAN	
	A. Kesimpulan.	87
	B. Saran.	87
DAFTAR	PUSTAKA.....	88



DAFTAR TABEL

No. Tabel	JudulTabel	Hal
Tabel 5.1	Karakteristik sampel umur, indek massa tubuh, dan durasi operasi.	73
Tabel 5.2	Perbandingan jumlah trombosit T0 & T1	74
Tabel 5.3	Perbandingan jumlah trombosit T0 & T1 menurut kelompok	74
Tabel 5.4	Perbandingan jumlah trombosit T0 dan T1	75
Tabel 5.5	Perbandingan agregasi trombosit T0 & T1	76
Tabel 5.6	Perbandingan agregasi trombosit T0 dan T1 pada kelompok ketorolak	77
Tabel 5.7	Perbandingan agregasi trombosit T0-T1 pada kelompok metamizole	77
Tabel 5.8	Tabel 5.8 perbandingan agregasi trombosit pada T0	78
Tabel 5.9	Perbandingan agregasi trombosit pada T1	80



DAFTAR GAMBAR

No. Gambar	Judul Gambar	Hal
Gambar 1	Perjalanan nyeri	12
Gambar 2	Mekanisme terbentuknya prostagladin (PG)	15
Gambar 3	Mekanisme kerja AINS terhadap produksi Prostagladin E-2	16
Gambar 4	Skema proses hemostasis	33
Gambar 5	Aktivasi trombosit	47
Gambar 6	Skema aktivasi trombosit	48
Gambar 7	Perbandingan agregasi trombosit pada T0	79
Gambar 8	Perbandingan agregasi trombosit pada T1	81



DAFTAR SINGKATAN

°C	: derajat selsius
μL	: mikroliter
AA	: <i>4-aminoantipirine</i>
AAA	: <i>4-asetylaminoantipirine</i>
ADP	: <i>Adenosine diphosphate</i>
APTT	: <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>
ATP	: <i>Adenosine triphosphate</i>
BB	: berat badan
BT	: <i>Bleeding time</i>
CB1	: <i>cannabinoid type 1</i>
cc	: sentimeterkubik
cm	: sentimeter
CO ₂	: karbondioksida
COX	: <i>cyclooxygenase</i>
CT	: <i>Clotting time</i>
DDabs	: <i>Drugs Dependent antibodies</i>
DIC	: <i>disseminated intravascular coagulation</i>
dL	: desiliter
FAA	: <i>4-formylaminoantipirine</i>
FAAH	: asam lemak amidahidrolase
	: kapasitas residual fungsional
	: gram
	: glikoproteinla



HMWK	: <i>high molekuler weight kininogen</i>
IAPS	: <i>International Association for the Study of Pain</i>
IM	: intramuskuler
IMT	: indeks massa tubuh
INR	: <i>international normalized ratio</i>
IP	: inositol fosfat
IP3	: Inositol 1,4,5-triphosphat
ITP	: <i>idiopathic thrombocytopenic purpura</i>
IV	: intravena
kg	: kilogram
MAA	: <i>4-methylaminoantipirine</i>
MAC	: Konsentrasi alveolar minimum
mcg	: mikrogram
mg	: miligram
mg	: miligram
mL	: mililiter
MLAC	: konsentrasi analgesic lokal minimum
O ₂	: Oksigen
OAINS	: obat analgetik anti inflamasi non steroid
PAG	: <i>periaqueductal grey matter</i>
PAR1	: <i>protease-activated reseptor 1</i>
PDGF	: <i>Platelet-derived growth factor</i>
	: Prostaglandin E ₂
	: <i>prostaglandin-G₂</i>
	: <i>prostaglandin-H₂</i>



PGI ₂	: prostasiklin
PIP ₂	: Phosphatidilinositol 4,5-biphosphat
PS ASA	: <i>Physical Status American Society of Anesthesiologists</i>
PT	: <i>Protrombin Time</i>
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
SSP	: sistem saraf pusat
TB	: tinggi badan
TF	: <i>tissue factor</i>
TXA ₂	: <i>tromboxane A₂</i>
VWF	: faktor von Willebrand



BAB I

PENDAHULUAN

A. LatarBelakang

Nyeri adalah pengalaman yang tidak menyenangkan pada pasien pasca bedah. Cedera jaringan atau inflamasi akut akan menyebabkan pengeluaran berbagai mediator inflamasi seperti katekolamin, bradikinin, *prostaglandin*, histamin, *5-hydroxytryptamine*, leukotrien, amin, purin, dan sitokin yang dapat mengaktivasi atau mensensitisasi nosiseptor secara langsung atau tidak langsung. Pengelolaan nyeri pasca bedah yang optimal akan menurunkan morbiditas pasien. Tingginya angka morbiditas pasca bedah akan menyebabkan bertambahnya waktu penyembuhan, lama tinggal, dan menambah biaya rawat di rumah sakit. Pengelolaan nyeri pasca bedah yang optimal, merupakan upaya mengurangi penderitaan penderita dan juga meningkatkan kualitas hidupnya. Tanpa pengelolaan nyeri pasca bedah yang adekuat, penderita akan mengalami gangguan fisiologis maupun psikologis yang pada gilirannya secara bermakna meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas.^{1,2,3}

Tujuan dari pengelolaan nyeri pasca bedah adalah membuat penderita merasa nyaman karena bebas nyeri, dan harus mampu menghambat alur respon stress akibat suatu pembedahan. Pengelolaan

pasca bedah yang efektif akan memulihkan fungsi tubuh penderita



pasca bedah, guna secara leluasa melakukan gerak nafas, batuk, bahkan bergerak, sehingga penyembuhan berlangsung lebih cepat.^{1,2,3}

Prinsip dasar penatalaksanaan nyeri ditujukan untuk mencegah terjadinya sensitisasi perifer dan sensitisasi sentral. Hal ini bias dicapai jika penanganan nyeri, sebelum terjadinya nyeri itu sendiri. Jika sudah timbul nyeri, sensitisasi bias ditekan dengan pemberian obat analgetik anti inflamasi non steroid (OAINS).^{1,4}

Pengelolaan nyeri pasca bedah, bertujuan menghasilkan analgesia yang optimal dan juga dapat menghambat respon stress akibat pembedahan. Digunakan metoda multimodal analgesia yaitu menekan proses nyeri pada lebih dari satu tempat secara bersamaan. Pada proses tranduksi menggunakan OAINS, proses transmisi dengan anestesi lokal dan pada proses modulasi menggunakan opiat. Dengan teknik pendekatan multimodal ini, maka dosis setiap obat menjadi lebih rendah, dengan efek analgesia yang lebih optimal.^{1,2,3,4}

Pada awal tahun 90-an, keberadaan isoform enzim *cyclooxygenase* (COX) yang dapat diinduksi dilaporkan; kemudian diidentifikasi sebagai *cyclooxygenase* -2 (COX-2). Penemuan ini menyebabkan hipotesis bahwa *prostaglandin* (PG) diproduksi melalui konstitutif ekspresi *cyclooxygenase* -1 (COX-1), sedangkan PG proinflamasi diproduksi melalui induksi COX-2 isoform. OAINS tradisional

untuk menghambat kedua isoform COX dan toksisitas



gastrointestinal yang merugikan mereka dikaitkan dengan penghambatan PG gastroprotektor diproduksi melalui jalur COX-1.⁵

Obat anti inflamasi non steroid (OAINS) merupakan obat analgesia yang bekerja pada proses transduksi dengan menghambat sintesa prostaglandin melalui penghambatan enzim siklooksigenase. Enzim siklooksigenase dibutuhkan untuk mensintesa suatu sensor nosiseptik perifer yang dapat menimbulkan nyeri. Ketorolak adalah OAINS yang sering digunakan untuk mengatasi nyeri akut pasca bedah.⁵

Metamizol adalah inhibitor *prostaglandin sintetase* yang sangat menghambat COX-1 dan COX-2, menjadikannya OAINS non selektif. Memiliki efek analgesik, antipiretik, spasmolitik, dan antiinflamasi yang lemah. Metamizol menghambat *cyclooxygenase* (prostaglandin endoperoxide synthase), enzim yang memediasi produksi PG dan tromboksan A2. Mekanisme ini mungkin terlibat dengan beberapa masalah yang diketahui terkait dengan OAINS, termasuk efek samping gastrointestinal, kardiovaskular, ginjal, dan hipertensi.⁵

Metamizol sebagai analgesik dan antipiretik umumnya digunakan untuk mengobati rasa sakit pasca operasi, nyeri kolik, nyeri kanker. Tiga ulasan Cochrane mengenai efektivitas dan keamanan metamizol untuk nyeri akut pasca operasi, nyeri kolik ginjal akut, dan sakit kepala primer akut menyimpulkan bahwa metamizol menawarkan penghilang rasa sakit jangka

yang baik. Mengingat masih adanya kontroversi tentang



profil keamanan gastrointestinal dan kardiovaskular dari OAINS yang merupakan salah satu alternatif untuk metamizol.⁵

Ketorolak termasuk golongan OAINS yang bersifat *non selective inhibitor* atau bersifat menghambat enzim COX-1 dan COX-2. Namun ketorolak memiliki aktivitas hambatan lebih besar terhadap enzim COX-1. Hambatan pada enzim COX-1 akan menyebabkan sintesis tromboksan A₂ terhambat, yang merupakan salah satu faktor penting dalam agregasi trombosit dan pembekuan darah, sehingga dengan terhambatnya agregasi trombosit akan menyebabkan waktu perdarahan lebih panjang.

Sementara itu, ibuprofen merupakan OAINS yang bersifat *dual COX inhibitor* atau secara poten menghambat COX-1 dan COX-2. Aktivitas hambatan enzim COX pada ibuprofen bersifat seimbang atau menghambat kedua enzim COX sama besar. Terhambatnya enzim COX-1 akan menyebabkan waktu perdarahan lebih panjang, akan tetapi ibuprofen juga menghambat enzim COX-2 yang mana dengan terhambatnya enzim COX-2 maka sintesis *prostasiklin* (PGI₂) juga akan terhambat sehingga pengaruhnya pada waktu perdarahan lebih sedikit.^{5,11}

Agregasi trombosit adalah reaksi trombosit berupa perlekatan sesama trombosit yang akan membentuk sumbat mekanik selama respon hemostasis normal terhadap cedera vaskuler. Perdarahan selama dan sesudah operasi merupakan masalah yang sering terjadi dalam setiap

operasi. Apabila perdarahan ini tidak teratasi akan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas selama dan sesudah pembedahan. Dalam



setiap pemberian analgetik, kita harus mempertimbangkan efek samping dan efikasinya. Termasuk efek obat analgesia terhadap proses hemostasis selama dan sesudah pembedahan. Faktor utama yang bertanggung jawab dalam proses hemostasis adalah vasospasme pembuluh darah, reaksi trombosit (adhesi, pelepasan dan agregasi) dan pengaktifan faktor-faktor koagulasi.¹²⁻¹⁴

Visentin dkk (2007) menyebutkan bahwa OAINS memiliki kemampuan dalam menurunkan jumlah trombosit melalui mekanisme *Drugs Dependent anti bodies* (DDabs). Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Sulistyowati (2009) didapatkan hasil bahwa penurunan agregasi trombosit lebih besar didapatkan pada pemberian ketorolak daripada dexketoprofen.^{16,18} Hamdan (2017) didapatkan hasil pemberian ketorolak dan deksketoprofen menurunkan jumlah trombosit tapi tidak ada perbedaan secara bermakna antara kedua obat.⁷ Penelitian tentang fungsi trombosit setelah penggunaan ketorolak secara intravena dan parasetamol secara intravena oleh Niemi TT (2000) menunjukkan bahwa parasetamol menyebabkan disfungsi trombosit yang bersifat sementara serta menurunkan agregasi trombosit dan kadar maksimal TxB2, sedangkan pada ketorolak terjadi inhibisi agregasi trombosit, bentuk formasi TxB2, dan fungsi trombosit yang tetap bertahan selama 24 jam.²⁸ Sedangkan penelitian yang dilakukan Fithri (2017) menyebutkan bahwa ketorolak menurunkan

ase agregasi trombosit lebih besar daripada ibuprofen setelah 8 jam an obat terakhir.¹¹



Walaupun mempunyai efek samping seperti diatas, keuntungan dari pemberian OAINS untuk analgesia adalah tidak adanya efek depresi respirasi maupun kardiovaskuler dan bersifat sinergis dengan obat opioid. Dengan demikian pengaruh OAINS terhadap faal koagulasi dan fungsi ginjal perlu dinilai untuk menentukan obat terpilih yang aman dalam mengatasi nyeri pasca bedah.^{12,13,14} Berdasarkan uraian diatas, peneliti bermaksud untuk meneliti tentang perbedaan pengaruh pemberian ketorolak dan metamizol intravena sebagai analgesia pasca bedah seksio sesarea terhadap perubahan agregasi trombosit.

B. Rumusan Masalah

Dari latar belakang masalah tersebut diatas dapat disusun suatu rumusan masalah yaitu:

Apakah ada perbedaan perubahan agregasi trombosit sesudah pemberian ketorolak dibandingkan pemberian metamizol sebagai analgesia pasca bedah?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Tujuan umum

Menilai adanya perbedaan pengaruh pemberian ketorolak atau metamizol sebagai analgesia pasca bedah terhadap perubahan agregasi trombosit.



2. Tujuan khusus

1. Menilai perubahan agregasi trombosit sesudah pemberian ketorolak.
2. Menilai perubahan agregasi trombosit sesudah pemberian metamizol.
3. Membandingkan perubahan agregasi trombosit sesudah pemberian ketorolak dan metamizol.

D. Hipotesis Penelitian

Hipotesis dari penelitian ini adalah:

Penurunan agregasi trombosit sesudah pemberian metamizol lebih rendah dari pada pemberian ketorolak.

E. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah:

1. Hasil penelitian dapat dijadikan sumbangan teori dalam mengungkapkan pengaruh pemberian ketorolak atau metamizol sebagai analgesia pasca bedah terhadap penurunan agregasi trombosit.

Jika dari penelitian ini ditemukan adanya perbedaan pengaruh antara pemberian ketorolak atau metamizol sebagai analgesia



pasca bedah terhadap penurunan agregasi trombosit maka hasil tersebut dapat dipakai sebagai acuan dalam pemilihan analgetik golongan OAINS pada operasi - operasi yang memiliki kemungkinan terjadinya perdarahan selama dan pasca bedah.

3. Sebagai dasar penelitian lebih lanjut untuk mengetahui mekanisme terjadinya penurunan agregasi trombosit setelah pemberian OAINS atau mengetahui pilihan OAINS yang aman terhadap penurunan agregasi trombosit.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Nyeri Pasca Bedah

International Association for the Study of Pain (IASP) tahun 1979, menerjemahkan istilah nyeri sebagai “suatu pengalaman inderawi dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan kerusakan jaringan atau yang berpotensi rusak atau yang diterjemahkan seperti itu”. Dari definisi ini, dapat ditarik beberapa kesimpulan antara lain: (1) Nyeri selalu subyektif dan tidak dapat diukur secara langsung, (2) Persepsi nyeri merupakan sensasi yang tidak menyenangkan dan pengalaman emosional menyusul adanya kerusakan jaringan yang nyata (*pain with nociception*), (3) Perasaan yang sama juga dapat terjadi tanpa adanya kerusakan jaringan yang nyata (*pain without nociception*).^{22,23,26,27}

Pembedahan merupakan suatu peristiwa yang bersifat bifasik terhadap tubuh yang berimplikasi pada pengelolaan nyeri. Pertama, selama pembedahan berlangsung, terjadi kerusakan jaringan tubuh yang menghasilkan suatu stimulus noxius. Kedua, pascabedah, terjadi respon inflamasi pada jaringan tersebut yang bertanggung jawab terhadap munculnya stimulus noxius. Kedua proses yang terjadi ini, selama dan pascabedah akan mengakibatkan sensitisasi susunan saraf sensorik.

Keadaan normal maka rangsang kuat akan dirasakan sebagai nyeri, dan rangsang lemah dirasakan sebagai bukan nyeri.



Rangsang kuat akan dihantarkan oleh serabut kecil yaitu A- δ yang bermielin atau serabut C yang tidak bermielin. Sedangkan rangsang lemah dihantarkan oleh serabut besar yaitu serabut A- β yang bermielin.^{23,24,25}

Pada tingkat perifer, terjadi penurunan nilai ambang reseptor nyeri (nosiseptor), sedangkan pada tingkat sentral terjadi peningkatan eksitabilitas neuron spinal yang terlihat dalam transmisi nyeri. Akibat perubahan sensitisasi ini maka dalam klinik, nyeri pasca bedah ditandai dengan gejala *hyperalgesia* artinya suatu stimulus noksius lemah yang normal menyebabkan nyeri kini dirasakan sangat nyeri, *allodynia* artinya suatu stimulus lemah yang normal tidak menyebabkan nyeri kini terasa nyeri dan *prolonged pain* artinya nyeri menetap walaupun stimulus sudah dihentikan.^{24,25}

Sensitisasi yang terjadi pasca bedah selain akan membuat penderitaan juga merupakan sumber stress pasca bedah yang berimplikasi terhadap teraktifasinya saraf otonom simpatis dengan segala akibat yang pada gilirannya akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Oleh karena itu pengelolaan nyeri pasca bedah sebaiknya ditujukan ke arah pencegahan atau meminimalkan terjadinya kedua proses sensitisasi tersebut.^{24,25}



B. Mekanisme Nyeri Akut

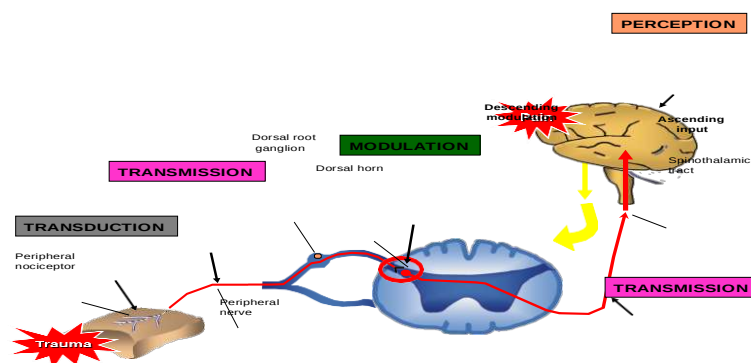
Ciri khas nyeri akut adalah nyeri yang terjadi akibat adanya kerusakan jaringan yang nyata (*actual tissue damage*). Prototipe nyeri akut adalah nyeri pasca bedah. Antara kerusakan jaringan (sumber rangsang nyeri) sampai dirasakan sebagai persepsi, terdapat suatu rangkaian proses elektrofisiologis yang disebut "*nociceptive*". Terdapat 4 proses yang terjadi pada nosiseptif, yaitu :

1. Proses transduksi, merupakan proses perubahan rangsang nyeri menjadi suatu aktifitas listrik yang akan diterima di ujung saraf. Rangsang ini dapat berupa rangsang fisik (tekanan), suhu, atau kimia. Proses transduksi ini dapat dihambat oleh OAINS.
2. Proses transmisi, merupakan penyaluran impuls listrik yang terjadi pada proses transduksi melalui serabut A- δ bermielin dan serabut C tak bermielin dari perifer ke medulla spinalis. Proses ini dapat dihambat oleh obat anestetik lokal.
3. Proses modulasi, adalah proses interaksi antara sistem analgetik endogen yang dihasilkan oleh tubuh dengan impuls nyeri yang masuk di medula spinalis. Analgetik endogen (enkefalin, endorfin, serotonin) dapat menahan impuls nyeri pada kornu posterior medula spinalis. Kornu posterior sebagai pintu dapat terbuka dan tertutup untuk menyalurkan impuls nyeri untuk analgesik endogen tersebut. Proses modulasi inilah yang menyebabkan persepsi nyeri menjadi



sangat subyektif orang per orang dan sangat ditentukan oleh makna atau arti suatu impuls nyeri.

4. Persepsi, hasil akhir dari interaksi yang kompleks dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang pada akhirnya menghasilkan suatu proses subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri.^{3,24,25,26}



Gambar 1. Perjalanan nyeri. Dikutip dari : Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be under managed. *Anesth Analg.* 2003;97:534-40.

C. Prostaglandin

Prostaglandin merupakan senyawa lipid yang diturunkan secara enzimatis dari asam lemak. Prostaglandin dengan cepat dimetabolisme, bertindak secara lokal dan terlibat dalam banyak proses yang menyebabkan inflamasi setelah cedera, mengatur kontraksi uterus, mempengaruhi vasokonstriksi, vasodilatasi, dan terlibat dalam agregasi

t. 28,29,30,31



Nama prostaglandin berasal dari kelenjar prostat. Ketika prostaglandin pertama kali diisolasi dari cairan mani pada tahun 1935 oleh ahli fisiologi Swedia Ulfvon Euler dan farmakolog Inggris MW Goldblatt, prostaglandin diyakini bagian dari sekresi prostat. Prostaglandin akhirnya ditemukan di sebagian besar jaringan dan organ serta diproduksi oleh semua sel berinti, kecuali limfosit, dan berasal dari asam lemak esensial: asam gamma-linolenat, asam arakidonat, dan asam *eicosapentaenoic*.²⁹

Pada awal 1960-an ilmuwan Swedia dan Belanda menjelaskan mekanisme yang mendasari produksi dan tindakan dari senyawa ini. Pada manusia, asam arakidonat diangkut dari lycerophospholipid membrane sel oleh fosfolipaseA₂. Biotransformasi selanjutnya asam arakidonat dikatalisis oleh prostaglandin G₂ / H₂ sintase, sehingga terbentuk *prostaglandin-G₂* (PGG₂) dan *prostaglandin-H₂* (PGH₂) melalui aktivitas protein siklooksigenase (COX).²⁸⁻³⁰

Enzim siklooksigenase adalah suatu enzim yang mengkatalis sintesis prostaglandin dari asam arakidonat. Prostaglandin memediasi sejumlah besar proses di tubuh termasuk inflamasi, nyeri, sekresi pelindung lapisan lambung, mempertahankan perfusi renal, dan agregasi trombosit. Sampai saat ini telah dikenal tiga isoenzim siklooksigenase (COX) yaitu COX-1, COX-2 dan COX-3. COX-3 sendiri merupakan isoenzim yang baru-baru ini ditemukan dan merupakan varian dan turunan dari COX-1 yang

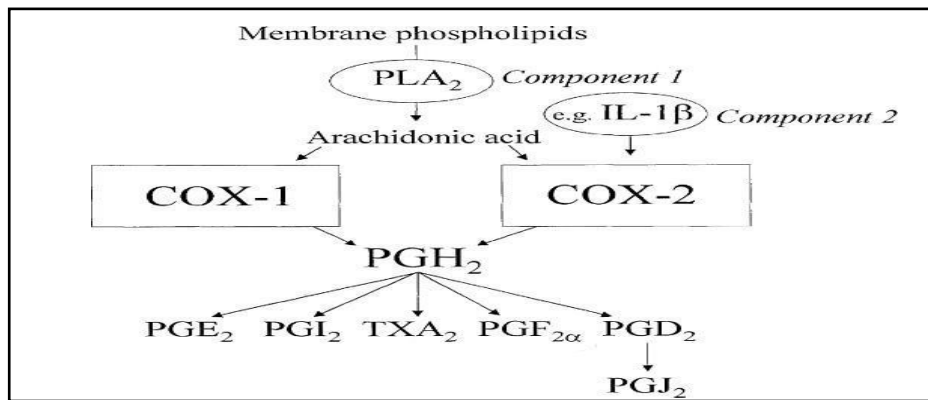
diketahui sebelumnya.^{28,29,30}



Obat anti inflamasi non steroid memblok aksi dari enzim COX yang menurunkan produksi mediator prostaglandin. Hal ini menghasilkan kedua efek, baik yang positif (analgesia, antiinflamasi) maupun yang negatif (ulkus lambung, penurunan perfusi renal dan perdarahan). Aktivitas COX dihubungkan dengan dua isoenzim, yang memang sudah ada pada beberapa jaringan dan diekspresikan sebagai COX-1, dan yang diinduksi oleh proses inflamasi, yaitu COX-2. *Cyclooxygenase-3* (COX-3) dapat menjelaskan mekanisme kerja dari beberapa analgetik antipiretik AINS yang memiliki efektifitas kerja lemah dalam menginhibisi COX-1 dan COX-2 tetapi dapat dengan mudah melakukan penetrasi ke otak. Beberapa jenis obat yang dikenal memiliki efek inhibisi terhadap COX-3 antara lain asetaminofen.^{3,28,29,30}

Prostaglandin yang disintesis spesifik mengkonversi PGH₂ menjadi prostaglandin aktif dan tromboksan, yang secara kolektif disebut sebagai prostanoid. Prostanoid inilah di satu pihak merupakan mediator penting pada nyeri dan hiperalgesia, dan di lain pihak berperan pada fungsi homeostasis tubuh. Prostaglandin, khususnya PGE₂ dan PGI₂ (yang sering disebut sebagai prostasiklin) merupakan prostaglandin yang penting dalam sensitisasi nyeri. Prostaglandin ini tidak hanya akan meningkatkan sensitivitas nosiseptor perifer terhadap stimulus nyeri, namun juga di sentral pada kornu dorsalis medulla spinalis.^{3,28,29,30}





Gambar 2. Mekanisme terbentuknya prostaglandin (PG). Dikutip dari : Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg*. 2003;97:534-40.

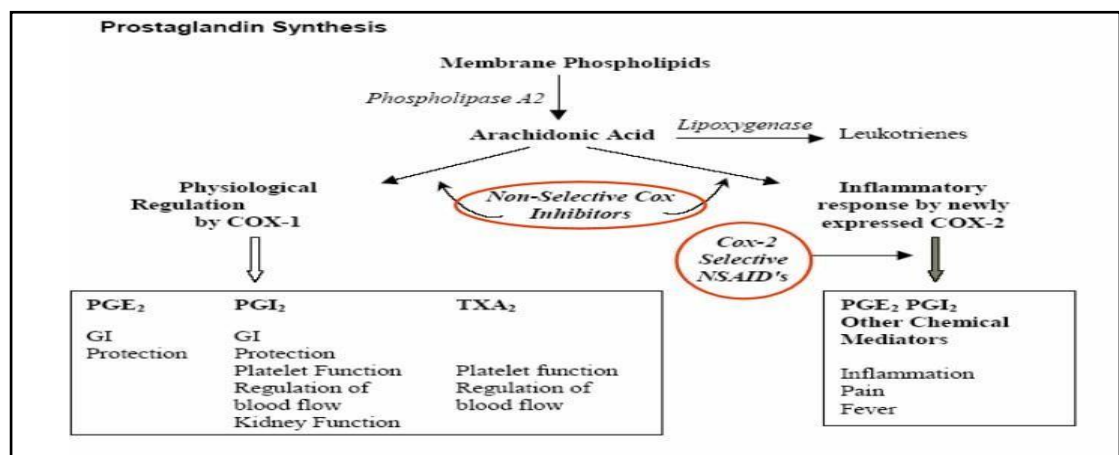
Pada tahun 1989, Phillip Needleman menegaskan kecurigaan dari dua isoform berbeda COX, yang diatur dan bertindak dalam perilaku yang berbeda. COX-1 bertindak sebagai enzim rumah tangga dengan mengatur proses fisiologis normal seperti pemeliharaan integritas mukosa lambung, fungsi ginjal, dan agregasi trombosit, sedangkan COX-2 tidak terdeteksi di sebagian besar jaringan dalam keadaan fisiologis normal dan selektif diregulasi setelah terpapar mediator inflamasi atau trauma, menyebabkan respon inflamasi berikutnya dan mediasi nyeri. Kedua isozim COX adalah protein membrane terkait dengan struktur 3 dimensi saluran sempit panjang yang berakhir dengan tikungan tajam, dan menginternalisasi asam arakidonat berdekatan yang dilepaskan ketika terjadi kerusakan membran.^{3,28,29,30}

Prostaglandin yang disintesis spesifik ini memiliki fungsi yang berbeda-beda yang berbeda, misalnya PGD₂ terlibat dalam regulasi tidur, reaksi alergi, PGF₂ mengontrol kontraksi uterus dan bronkokonstriksi,



sedangkan *tromboxane A₂* (TXA₂) merangsang vasokonstriksi dan menginduksi agregasi trombosit. *Prostacycline* (PGI₂) menyebabkan vasodilatasi, menghambat agregasi trombosit, dan dapat melindungi terhadap kerusakan pada lapisan gaster. Prostaglandin E₂ (PGE₂) terlibat dalam nyeri, peradangan, demam dan juga bertindak untuk mencegah kerusakan pada gaster. Tipe prostaglandin ini PGE₂ merupakan satu dari yang paling banyak dihasilkan dalam tubuh. PGE₂ menjadi mediator penting dalam beberapa proses penting tubuh, seperti respon imun, tekanan darah, integritas jaringan gastrointestinal, dan fertilitas. Nyeri dihasilkan dari PGE₂ pada neuron sensoris perifer dan sentral (medulla spinalis dan otak).^{8,30,32,35}

D. Obat Antiinflamasi NonSteroid



Gambar 3. Mekanisme kerja AINS terhadap produksi Prostaglandin E-2.
Dikutip dari : Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg*. 2003;97:534-40.



Obat antiinflamasi non steroid merupakan obat dengan mekanisme kerja utama menghambat sintesis dari prostanoid, yang diproduksi oleh asam arakidonat oleh 2 enzim siklooksigenase, COX-1 dan COX-2. *Constitutive* COX-1 dan *inducible* COX-2 akan mengkatalisasi pembentukan prekursor prostanoid, prostaglandin G_2 (PGG_2) dan PGH_2 dari asam arakidonat. ^{21,24,28,30,31,35}

Setiap obat menghambat siklooksigenase dengan kekuatan dan selektivitas yang berbeda, misalnya aspirin 166 kali lebih kuat menghambat COX-1 dari pada COX-2. Enzim siklooksigenase terdapat dalam 2 isoform disebut COX-1 dan COX-2. Kedua isoform tersebut dikode oleh gen yang berbeda dan ekspresinya bersifat unik. Secara garis besar COX-1 berperan penting dalam pemeliharaan berbagai fungsi dalam kondisi normal di berbagai jaringan, khususnya ginjal, saluran cerna, dan trombosit. Pada mukosa lambung, aktivasi COX-1 menghasilkan prostasiklin yang bersifat sitoprotektif. ^{21,24,28,30,31,35}

Selain menimbulkan efek terapi yang sama, OAINS juga memiliki efek samping serupa, karena didasari oleh hambatan pada system biosintesis PG. Efek samping yang paling sering terjadi adalah induksi tukak lambung atau tukak peptik yang kadang-kadang disertai anemia sekunder akibat perdarahan saluran cerna. Beratnya efek samping ini berbeda pada masing-masing obat. Dua mekanisme terjadinya iritasi lambung ialah iritasi

bersifat lokal yang menimbulkan difusi kembali asam lambung ke dan menyebabkan kerusakan jaringan dan



iritasi atau perdarahan lambung yang bersifat sistemik melalui hambatan biosintesis PGE₂ dan PGI₂. Kedua PG ini banyak ditemukan di mukosa lambung dengan fungsi menghambat sekresi asam lambung dan merangsang sekresi mucus usus halus yang bersifat sitoprotektif. Efek samping lain ialah gangguan fungsi trombosit akibat penghambatan biosintesis tromboksan A₂ (TXA₂) dengan akibat perpanjangan waktu perdarahan. Efek ini telah dimanfaatkan untuk terapi profilaksis pada kasus tromboemboli.^{21,24,28,30,31,35}

Obat antiinflamasi non steroid adalah suatu kelompok obat yang heterogen secara kimia. Prototipe obat golongan ini adalah aspirin karena itu obat golongan ini sering disebut juga sebagai obat mirip aspirin (*aspirin-like drugs*) aktivitas anti inflamasi dari OAINS terutama diperantarai melalui hambatan biosintesis prostaglandin. Golongan obat ini menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi PGG₂ terganggu. Setiap obat menghambat siklooksigenase dengan kekuatan dan selektivitas yang berbeda.^{35,36}

Obat-obat tersebut ditandai dengan sifatnya mampu mengurangi nyeri, panas dan inflamasi dan disertai gangguan inflamasi nyeri dan lainnya. Obat-obat tersebut meliputi salisilat (*acetylsalicylic acid, diflunisal, benoxylate*) derivate *anthranilic acid* (*mefenamic acid, meclofenamic acid, flufenamic acid, niflumic acid*), derivate *phenylpropionac acid* (*fenoprofen, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, flurbiprofen, finbufen, tiaprofenic acid*), *indomethacin, ketorolak, sulindac, tolometin,*



etodolac), *oxicams* (*piroxicam*, *tenoxicam* *meloxicam*) dan derivat *acetic acid* (*diclofenac*, *alclofenac*). OAINS ini termasuk non selektif menghambat enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2) yang memicu asam arakidonat untuk mensintesis pro inflamatori PGE_2 , namun mempunyai efek samping akibat kurangnya prostaglandin di lambung menimbulkan iritasi dan ulserasi.^{35,36}

Siklooksigenase adalah heme protein yang terikat membran, fungsi ganda dan intraselular yang mengadakan katalis bioksinasi asam arakidonat menjadi prostaglandin G_2 dan direduksi jadi prostaglandin H_2 , jadi memacu jalur prostanoid dari kaskade asam arakidonat. Transformasi prostaglandin H_2 akan membentuk banyak macam prostaglandin dan tromboksan termasuk prostaglandin yang diperlukan untuk menimbulkan fungsi yang benar dari beberapa sistem dan organ, misalnya: proteksi mukosa lambung, fungsi renal, homeostasis vaskular (prostaglandin I_2 atau *prostacyclin*), kontraksi otot polos, kelahiran dan agregasi trombosit. Enzim siklooksigenase terdapat dalam 2 isoform disebut COX-1 dan COX-

2. Penemuan dua bentuk enzim *constitutive cyclooxygenase-1* (COX-1) dan *inducible cyclooxygenase-2* (COX-2) dapat menimbulkan berbagai faktor seperti endotoksin bakterial (*lipopolysaccharide*), interleukin-1, phorbol esters dan mitogen lain yang hanya terdapat dalam sel inflamasi yang dirangsang. COX-1 bertanggung jawab terhadap produksi prostaglandin

perlu untuk hemostasis normal, fungsi lambung dan ginjal.
dapat menghindari terjadinya efek toksik terhadap



sintesa prostaglandin di lambung, sintesa prostasiklin endothelial (resiko pendarahan). Sebaliknya inhibitor spesifik COX-2 seperti *rofecoxib* yang bekerjanya terlalu berlebihan ke COX-2, perlu waspada penggunaannya pada penderita hipertensi dan kegagalan jantung kongestif karena hambatan yang kuat terhadap PGI₂ menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah dan tromboksan-A₂ pada COX-1 tidak dihambat sama sekali, sehingga tidak punya daya anti trombotik yang diperlukan pada penderita dengan venous thrombosis jantung. OAINS dengan selektif inhibitor COX-2 menghambat siklooksigenase yang terdapat pada sel inflamasi juga bahan-bahan yang menimbulkan inflamasi. OAINS tersebut antara lain *diaryl substituted furanones* (*rofecoxib*), *diaryl substitute dpyrazoles* (*celecoxib*), *indole acetic acids* (*etodolac*) dan *sulfonanilides* (*nimesulide*). Secara teori, obat dengan perbandingan rasio aktifitas COX-2 dan COX-1 lebih besar memiliki aktifitas anti inflamasi lebih kuat dengan efek samping lebih sedikit daripada obat dengan perbandingan rasio aktivitas COX-2 dan COX-1 lebih kecil.^{35,36}

E. KETOROLAK

Farmakologi

Ketorolak adalah suatu OAINS yang menunjukkan efek analgesik yang potensial namun efek anti inflamasinya sedang, dapat diberikan secara *intramuscular* (IM) atau *intravenous* (IV). Obat ini sangat berguna untuk mencegah nyeri pasca bedah, baik sebagai obat tunggal atau diberikan bersama opioid. Keadaan ini menunjukkan bahwa ketorolak potensiasi dalam efek anti nosiseptif dengan obat-obat opioid. Ketorolak dengan opioid yang tergantung dosis untuk efek analgesinya,



ketorolak dan obat-obat OAINS yang lain, menunjukkan suatu dosis puncak dalam efek analgesi operatifnya.^{17,38,39}

Ketorolak secara kompetitif menghambat kedua isoenzim siklooksigenase (COX), COX-1 dan COX-2, dengan cara memblokir ikatan arakhidonat yang menghasilkan efek farmakologis anti inflamasi, analgesia, dan antipireksia. Ketorolak 30 mg IM memberikan efek analgesi yang setara dengan morfin 10 mg atau meperidin 100 mg. Keuntungan penting dari ketorolak untuk terapi analgesia yaitu tidak menimbulkan depresi ventilasi atau depresi kardiovaskuler.^{12,13}

Farmakokinetik

Formula Kimia	: $C_{15}H_{13}NO_3$
Bioavailabilitas	: 100 %
Metabolisme	: Hepatik
Eliminasi half-life	: 3,5-9,2 jam, dewasa muda; 4,7-8,6 jam, orang tua (rata-rata umur 72)
Ekskresi	: Ginjal : 91,4 % (mean), Empedu : 6,1 % (mean)
Rute pemberian	: Oral, Intramuskular, Intravena

a. Metabolisme

Metabolisme ketorolak sebagian besar di hepar melalui proses hidroksilasi dan konjugasi.^{17,39}

b. Eliminasi

Ketorolak adalah bentuk rantai campuran rasemik S dan R enantiomer. S-enantiomer dieliminasi dua kali lebih cepat dibandingkan R-enantiomer. Waktu paruh S-enantiomer kurang lebih 5 jam dan R-enantiomer mendekati 5 jam. 92% dosis diekskresikan melalui urin dan 6% melalui feses dan *clearance* obat



ini lebih rendah bila dibandingkan obat-obat opioid. *Clearance* obat jauh lebih rendah lagi pada orangtua dan dosis ketorolak yang diberikan harus kurang dibanding dengan dewasa muda. Ketorolak dimetabolisme terutama oleh sitokrom P450 kemudian dikonjugasi asam glukoronat. Pada pemberian dosis tunggal intravena waktu paruh 5,2 jam, puncak analgetik dicapai dalam 120 menit, onset 30 menit. Lama analgetik 6 jam. Ekskresi terutama melalui ginjal (91,4%), 6,1% melalui feses. Absorpsi cepat dan sempurna di lambung dalam bentuk metabolit tidak aktif. Ketorolak dapat digunakan sebagai obat tambahan pada terapi analgesia dengan morfin, menghasilkan penurunan dosis morfin dan mempertinggi efek analgesia dibandingkan penderita-penderita yang tidak mendapat ketorolak.^{17,39}

c. Farmakodinamik

Ketorolak merupakan suatu analgesik non narkotik, obat ini merupakan obat anti inflamasi non steroid yang menunjukkan aktivitas anti piretik yang lemah dan anti inflamasi. Pengaruh pemberian ketorolak terhadap beberapa sistem dalam tubuh manusia adalah sebagai berikut :^{17,39}

Sistem pernafasan

Pemberian ketorolak dalam dosis besar dilaporkan tidak terdapat terjadinya depresi pernafasan.

Sistem kardiovaskuler

Ketorolak tidak menyebabkan perubahan yang bermakna pada parameter jantung dan hemodinamik tidak banyak dipengaruhi.

Sistem saraf pusat

Pada dosis berulang penggunaan ketorolak 30 mg menunjukkan rasa kantuk sebesar 14 %.

Sistem ginjal

Ketorolak menghambat pembentukan prostaglandin dengan cara menghambat COX-1 dan COX-2 dimana telah diketahui bahwa



prostaglandin yang dihambat oleh COX-1 berfungsi untuk mempertahankan fungsi ginjal secara fisiologis.¹⁷

Sistem pencernaan

Ketorolak 30 mg menyebabkan mual dan muntah yang lebih jarang dibanding dengan morfin 10 mg dan 12 mg, dapat menyebabkan iritasi lambung, dan perdarahan gastrointestinal akibat penghambatan COX-1 yang membuat penurunan proteksi lambung.

Hematologi

Ketorolak menghambat agregasi trombosit, dapat memperpanjang waktu perdarahan, penghambatan agregasi trombosit hilang dalam waktu 24 jam sampai 48 jam setelah obat dihentikan. Penghambatan agregasi trombosit ini melalui mekanisme penghambatan sintesis tromboxan A₂. Tromboxan A₂ (TXA₂) berfungsi meningkatkan agregasi trombosit, sebagai akibat penurunan TXA₂, agregasi trombosit akan menurun dan pada akhirnya terjadi pemanjangan waktu perdarahan. Terjadinya hambatan agregasi trombosit setelah pemberian ketorolak, karena ketorolak lebih banyak menghambat COX-1 dibanding COX-2. Pada hepar, terjadi peningkatan fungsi hepar dalam batas normal yang sifatnya sementara selama terapi.^{17,39}

Ketorolak menghambat pembentukan tromboksan dalam waktu 45 menit. Setelah pemberian 0,4 mg/kgBB ketorolak IV maka agregasi trombosit akan terhambat dan disfungsi trombosit ini akan terus kelihatan selama 24 jam setelah pemberian. Dengan dasar mekanisme hemostasis, dapat dipahami bahwa perdarahan yang berlebihan pasca bedah dapat terjadi karena adanya gangguan pada komponen yang berperan pada mekanisme tersebut, yaitu gangguan pembuluh darah, gangguan faktor pembekuan darah (koagulasi) atau gangguan trombosit. Perdarahan disebabkan oleh satu faktor atau beberapa faktor diatas, juga



bersifat hereditas atau didapat. Penentuan penyebab perdarahan sangat penting untuk dapat memilih terapi yang tepat.^{16,17}

F. METAMIZOL

Farmakologi

Metamizol merupakan turunan pirazolon dengan aksi analgesik dan antipiretik, namun dengan komponen anti inflamasi yang lemah. Walaupun obat tersebut telah tersedia sejak tahun 1922, mekanisme kerjanya tidak sepenuhnya diketahui. Penghambatan aktivitas COX dalam susunan saraf pusat (SSP), yang mengurangi sintesis prostaglandin diduga merupakan mekanisme kerja metamizol. Ada beberapa hipotesis yang menjelaskan efek analgesik metamizol, termasuk penghambatan COX-3 dan penurunan sintesis prostaglandin di *spinal posterior horn*.

Metamizol dihidrolisis dalam saluran pencernaan dalam bentuk 4-methylaminoantipirine (4-MAA) dan diserap dalam bentuk tersebut, bioavailabilitas adalah lebih dari 80%. Enzim hati memetabolisme metamizol menjadi 4-aminoantipirine (AA) dan 4-formylaminoantipirine (FAA), selanjutnya AA adalah Asetilasi untuk 4-asetylaminoantipirine (AAA). Semua metabolit dari metamizol menunjukkan aktivitas biologis, yang berperan untuk efek analgesik. Hasil metabolit yang terikat dengan protein plasma sekitar 60%, 65-70% dari metabolit aktif metamizol diekskresikan melalui urin. Eliminasi dari 4-MAA memanjang sebesar 22% setelah dosis ganda dan sebesar 33% pada orang tua.

Farmakodinamik

Metamizol merupakan turunan pirazolon dengan aksi analgesik dan antipiretik, namun tanpa komponen anti-inflamasi. Walaupun obat tersebut telah tersedia sejak tahun 1922, mekanisme kerjanya tidak sepenuhnya diketahui. Penghambatan aktivitas COX dalam SSP, yang mengurangi prostaglandin diduga merupakan mekanisme kerja metamizol. Ada beberapa hipotesis yang menjelaskan efek analgesik metamizol, termasuk penghambatan COX-3 dan penurunan sintesis prostaglandin di *spinal*



posterior horn. Selain itu, metamizol dapat memberikan efek spasmolitik dalam kondisi kejang pada saluran kemih dan empedu.

Farmakokinetik

Sifat farmakokinetik metamizol adalah pro obat, yang dalam lingkungan hidro mengalami kerusakan spontan ke berbagai produk metabolisme. Obat induk terdeteksi dalam serum darah hanya 15 menit setelah pemberian intravena, tetapi ketika diberikan secara oral tidak terdeteksi dalam plasma maupun dalam urin. Dalam saluran pencernaan, metamizol dihidrolisis menjadi *4-methylamino-typyrine* (MAA) dan diserap dalam bentuk ini. Telah ditunjukkan bahwa setelah pemberian metamizol secara oral dalam dosis 750 mg, bioavailabilitas MAA adalah 85%, konsentrasi maksimum (C_{max}) dari metabolit ini tercapai dalam 1,2-2,0 jam, dan volume distribusinya (V_d) sekitar 1,15 l / kg.

Ketersediaan absolut setelah pemberian intramuskuler dan rektal adalah 87% dan 54%, masing-masing (Levy et al. 1995). MAA dimetabolisme lebih lanjut dengan waktu paruh eliminasi rata-rata ($t_{1/2}$) dari 2,6 menjadi 3,25 jam menjadi FAA, yang merupakan metabolisme akhir, dan menjadi AA (Levy et al. 1995). AA diasetilasi menjadi AAA. MAA dan AA adalah metabolit aktif, sedangkan AAA dan FAA adalah senyawa yang tidak menunjukkan aktivitas farmakologis. Selain itu, MAA dan AA mengalami transformasi lebih lanjut untuk *amida arachidonoil* aktif, yang terdeteksi di otak dan sumsum tulang belakang. *Amida arachidonoil* dibentuk dengan partisipasi asam lemak amida hidrolase (FAAH), suatu enzim yang muncul dalam konsentrasi tinggi di otak. Namun, seseorang tidak boleh menolak kemungkinan bahwa senyawa ini berasal dari perifer karena hati adalah organ lain yang menunjukkan ekspresi FAAH yang tinggi. Lebih lanjut, diketahui bahwa turunan metamizole (yaitu MAA, AA, AAA) dapat dengan mudah meresap melalui sawar darah-otak dan masuk ke dalam cairan



serebrospinal, meskipun lebih rendah daripada dalam plasma, cukup tinggi untuk menginduksi efek terapeutik.

Menurut referensi yang tersedia, metamizol bertindak sebagai penghilang rasa sakit dengan memblokir COX-3. Mekanisme ini, misalnya, tersirat oleh hasil yang diperoleh oleh (Chandrasekharan et al. 2002), yang menyimpulkan bahwa metamizole, seperti *acetaminophen*, *phenacetin* atau *antipyrine*, memiliki efek penghambatan pada aktivitas COX-3 di otak anjing. COX-3 adalah varian COX-1, yang terjadi terutama di SSP. Retardasi COX-3 mengarah pada pengurangan sintesis PGE₂. Sebagai hasil dari pemblokiran sintesis PGE₂ dalam SSP, sensitivitas nosiseptor (yaitu reseptor nyeri perifer) terhadap mediator nyeri berkurang, yang juga berarti bahwa rangsangan reseptor ini lebih rendah, dan dengan demikian efek analgesik tercapai.

Terlepas dari penghambatan sintesis PGE₂, mekanisme lain berpartisipasi dalam produksi efek analgesik metamizol. Sistem *cannabinoid*, yang merupakan sistem yang memainkan peran penting dalam pengaturan sensasi nyeri, kemungkinan besar terlibat. Rogosch et al. (2012) menetapkan bahwa *amida arakidonoil* dari metabolit aktif metamizol, yaitu MAA dan AA, agonistik terhadap reseptor *cannabinoid type 1* (CB1), yang juga merupakan reseptor yang termasuk dalam sistem antinoseptif yang menurun. Ini adalah fakta yang diketahui bahwa aktivasi reseptor CB1 mengurangi transmisi GABAergic dalam *periaqueductal grey matter* (PAG), yang menghilangkan aktivasi neuron (terutama yang glutaminergik) dan memulai antinociception, sebagai konsekuensi dari aktivasi jalur menurun. Kontribusi sistem *cannabinoid* terhadap mekanisme analgesik metamizol juga telah disiratkan oleh (Escobar et al. 2012), yang memberikan bahwa efek antinoseptif dari agen ini dikurangi dengan aksi antagonis pada reseptor *cannabinoid* CB1, baik ke PAG atau *lateral medulla*.



Mekanisme ketiga yang paling mungkin terlibat dalam induksi efek analgesik metamizol adalah aktivasi sistem opioidergik endogen. Mekanisme ini disiratkan oleh (Tortorici dan Vanegas 2000), yang telah menunjukkan bahwa *microinjection* PAG metamizol menginduksi *antinociception* pada tikus sadar dan ketika dilakukan berulang-ulang, menginduksi toleransi terhadap metamizol dan toleransi silang terhadap morfin (PAG adalah situs utama analgesia opioidergik). Selain itu, para peneliti ini menunjukkan bahwa karena efek metamizol yang disuntikkan mikro-PAG berkurang oleh mikroinjeksi nalokson (mis. Antagonis reseptor opioidergik) di situs yang sama, efek ini harus terkait dengan opioid endogen lokal. Kesimpulan mereka dikuatkan oleh peneliti lain, mis. (Vazquez et al. 2005), yang menemukan bahwa penerapan nalokson ke dalam PAG tikus menghapuskan efek anti-nosiseptif dari metamizol yang dikelola secara sistematis, suatu perkembangan yang menunjukkan bahwa efeknya dimediasi oleh sistem opioidergik.

Meskipun selama bertahun-tahun metamizol diklasifikasikan sebagai OAINS, diperkirakan bahwa obat hanya menghasilkan efek antiinflamasi yang sangat lemah yang paling mungkin merupakan konsekuensi dari menjadi penghambat COX-1 dan COX-2 yang lemah. Tidak diragukan lagi, obat ini menghambat COX-3 lebih kuat. Meskipun telah ditunjukkan bahwa metamizole menghambat COX-1 dan COX-2, tidak pasti apakah efeknya signifikan secara klinis karena kita kurang banyak bukti yang membuktikan bahwa obat ini dapat menyebabkan efek antiinflamasi yang signifikan.

Ada kemungkinan bahwa efek antiinflamasi perifer yang lemah dari obat bersama dengan penghambatan yang kuat dari COX-3 yang terletak di pusat terhubung dengan aktivitas FAAH yang tinggi di CNS. Kesimpulan menyatakan konversi metamizol menjadi intensif khususnya untuk aktif di SSP. Mekanisme yang terlibat dalam aksi antipiretik



OAINS umumnya dikaitkan dengan kemampuan mereka untuk memblokir sintesis PGE₂ dengan menghambat COX-1 dan / atau COX-2 di SSP.

Metamizole menunjukkan efek spasmolitik. Hasil mereka menunjukkan bahwa metamizole menghasilkan efek tersebut melalui penghambatan pelepasan Ca²⁺ intraseluler sebagai hasil dari berkurangnya sintesis inositol fosfat (IP). Dalam studi mereka selanjutnya, para peneliti ini menunjukkan bahwa obat tersebut memiliki efek relaksasi otot polos yang secara spirometrik dan akhirnya terbukti secara klinis, terutama pada saluran udara kecil, mendukung hasil in vitro tentang terjadinya efek spasmolitik dari dipyrone pada otot polos pra-kontrak. Pertanyaan apakah dipyrone mempotensiasi efek agen bronkodilator standar dapat menjadi subjek penelitian lain, karena belum dievaluasi. Kemungkinan besar metamizole dapat memengaruhi siklus estrus. Telah terbukti bahwa obat ini, tidak seperti asam asetilsalisilat atau indometasin, menstimulasi sekresi progesteron oleh sel-sel biakan luteal yang dikultur, yang menunjukkan bahwa efek ini tidak tergantung pada pengaruh pada COX-1 dan COX-2.

G. KOAGULASI

Sistem Prokoagulasi

Suatu sistem prokoagulasi terdiri dari proses interaksi antara enzim serin protease dan beberapa kofaktor dengan permukaan fosfolipid yang terdapat pada membran trombosit dan endotel yang mengalami kerusakan untuk membentuk fibrin yang stabil. Terdapat 2 lintasan utama yang menginduksi terjadinya proses koagulasi yaitu jalur ekstrinsik (*tissue factor* faktor VII) dan jalur intrinsik (*surface-contact factors*). Disebut sebagai jalur ekstrinsik oleh karena terjadi plasma mengalami kontak dengan *tissue factor* (TF) yang mempunyai afinitas yang kuat dengan faktor VII yang ada dalam plasma. Dalam keadaan normal TF tidak ditemukan dalam peredaran

TF akan diproduksi oleh pembuluh darah yang mengalami
Faktor Intrinsik merupakan proses



koagulasi yang dihasilkan oleh komponen yang ada dalam plasma, apabila terjadi kontak dengan permukaan asing (misalnya tabung gelas) maka darah secara otomatis akan mengalami pembekuan. Jalur ekstrinsik merupakan proses permulaan dalam pembentuk fibrin sedangkan jalur intrinsik berperan dalam melanjutkan proses pembentukan fibrin yang stabil.^{34,37,45}

Jalur ekstrinsik

Proses koagulasi dalam darah *in vivo* dimulai oleh jalur ekstrinsik yang melibatkan komponen dalam darah dan pembuluh darah. Komponen utama adalah *tissue factor*, suatu protein membran intrinsik yang berupa rangkaian polipeptida tunggal yang diperlukan sebagai kofaktor faktor VIII dalam jalur intrinsik dan faktor V dalam *common pathway*. *Tissue factor* ini akan disintesis oleh makrofag dan sel endotel bilamana mengalami induksi oleh endotoksin dan sitokin seperti interleukin-1 dan *tumor necrosis factor*. Komponen plasma utama dari jalur ekstrinsik adalah faktor VII yang merupakan vitamin K dependen protein (seperti halnya faktor IX, X, protrombin, dan protein C). Jalur ekstrinsik akan diaktifasi apabila *tissue factor* yang berasal dari sel-sel yang mengalami kerusakan atau stimulasi kontak dengan faktor VII dalam peredaran darah dan akan membentuk suatu kompleks dengan bantuan ion Ca. kompleks faktor VIIa-*tissue factor* ini akan menyebabkan aktivasi faktor X menjadi Xa disamping juga menyebabkan aktivasi faktor IX menjadi IXa (jalur intrinsik).^{34,37,45}

Jalur Intrinsik

Jalur intrinsik merupakan suatu proses koagulasi parallel dengan jalur ekstrinsik, dimulai oleh komponen darah yang sepenuhnya ada berada dalam sistem pembuluh darah. Proses koagulasi terjadi sebagai akibat dari aktivasi faktor IX menjadi faktor IXa oleh faktor XIa. Protein *contact* (faktor XII, prekalkrein, *high molecular weight* kininogen dan C1) disebutkan sebagai pencetus awal terjadinya aktivasi



The diagram illustrates the biochemical pathways of blood coagulation and platelet activation. It shows the following components and interactions:

- Initial Triggers:** Luka vaskular (Vascular wound) and VWF (Von Willebrand Factor) lead to the activation of Faktor jaringan + F VII.
- Coagulation Cascade:**
 - Faktor jaringan + F VII activates FX (Factor X).
 - FX, along with F VIII and F IXa, activates F Xa + VA (Factor Xa + Vitamin A).
 - F Xa + VA activates F II (Prothrombin) to become Trombin (Thrombin).
 - Trombin converts Fibrinogen into Fibrin.
 - Fibrin is cross-linked by Transglutaminases to form a stable mesh.
- Regulation:**
 - Trombin is inhibited by Antitrombin III and Heparin.
 - Fibrinogen is also regulated by Antitrombin III and Heparin.
- Platelet Activation Pathways:**
 - Kolagen Subendotel (Subendothelial Collagen) and VWF lead to the adhesion of platelets (Adesi Trombosit).
 - Adesi Trombosit is activated by PGI₂, No, and ADPases, leading to the release of ADP and TXA₂.
 - ADP and TXA₂ promote the aggregation of platelets (Agregasi Trombosit).
- Final Outcome:**
 - Agregasi Trombosit leads to the formation of a Plak Hemostatik (Hemostatic Plaque).
 - The Plak Hemostatik, along with Fibrin, leads to Rekanalisasi (Recanalization).
 - Rekanalisasi results in Sembuh (Healing).
 - Additional factors like Fibrinolisis (Fibrinolysis) and Migrasi dan proliferasi sel (Cell migration and proliferation) contribute to the healing process.

Dikutip dari: Schafer AI. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol.* 1995;35(3):209-19.



Pemeriksaan APTT sejak 1950 dikenal sebagai pemeriksaan skrining untuk mengetahui kelainan koagulasi. Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang sensitif terhadap kelainan dalam jalur intrinsik (XII,XI,IX dan VIII) dan kurang sensitif terhadap pemeriksaan defisiensi protrombin dan fibrinogen. Pemeriksaan APPT ini ditujukan untuk mengetahui adanya defisiensi faktor pembekuan atau adanya inhibitor dalam jalur intrinsik. Bilamana APTT memanjang menunjukkan adanya defisiensi dari satu atau beberapa faktor pembekuan (prekalikrein, *highmolekuler weight kininogen*, faktor XII,XI,VIII,X,V,II atau fibrinogen) atau adanya inhibisi pada proses koagulasi (heparin, lupus anti coagulant, *fibrinogen degradation product*) atau oleh karena adanya faktor inhibitor spesifik.^{34,37,45}

Pemeriksaan defisiensi faktor pembekuan

Pemeriksaan APTT umumnya digunakan untuk menjangkir kasus dengan kelainan pada lintasan intrinsik seperti defisiensi faktor kontak, hemofilia A (defisiensi faktor VIII), hemofilia B (defisiensi faktor IX) dan hemofilia C (defisiensi faktor XI). Kadar APTT akan memberikan gambaran abnormal (memanjang) bilamana defisiensi faktor berada pada level <0,3 – 0,4 U/ml. Kemampuan untuk mempertahankan fungsi hemostasis minimal dari faktor VIII, IX, XI adalah pada nilai 30% dengan demikian APTT merupakan tes skrining hemostatik yang sensitif terhadap defisiensi faktor. Meskipun demikian prosedur APTT akan mempunyai kemungkinan gagal mendeteksi kasus hemofilia ringan atau *borderline* dengan nilai 25 – 30% dari kadar normal, pada kasus demikian pemeriksaan faktor pembekuan spesifik perlu dilakukan bilamana dicurigai suatu hemofilia ringan.^{34,37,45}

Protrombin Time (PT)

Pemeriksaan PT merupakan pemeriksaan skrining terhadap dalam lintasan ekstrinsik yaitu terhadap faktor VII, X, V dan II.



Pemeriksaan ini juga untuk mendeteksi kadar fibrinogen yang rendah yaitu bila kadar fibrinogen <100 mg/dl; terutama digunakan untuk monitoring terapi antikoagulan atau skrining terhadap defisiensi vitamin K. Pemeriksaan PT kurang sensitif terhadap inhibisi oleh FDP dan heparin dibandingkan dengan pemeriksaan PTT atau *thrombin time*.^{34,37,45}

Prothrombin time (PT) dan *international normalized ratio* (INR) adalah pemeriksaan fungsi koagulasi jalur ekstrinsik. Pemeriksaan ini digunakan untuk melihat waktu pembekuan faktor ekstrinsik, dalam mengukur dosis warfarin, kerusakan hati, dan kadar vitamin K. PT mengukur faktor I (fibrinogen), II (protrombin), V (proaccelrin), VII (proconvertin), dan X (factor stuart-power). Pemeriksaan ini dihubungkan dengan *activated partial thromboplastin time* (aPTT) yang mengukur jalur instrinsik.^{34,37,45}

Pada penggunaan OAINS dapat terjadi inhibisi COX-1 yang sangat penting bagi proses-proses fisiologis pertahanan tubuh. Terhambatnya enzim COX-1 akan menghambat sintesis tromboksan A₂ sehingga mempengaruhi terjadinya agregasi trombosit yang merupakan penyebab meningkatnya waktu perdarahan.^{34,37,45}

Ketorolak termasuk golongan OAINS yang bersifat *nonselective inhibitor* atau bersifat menghambat enzim COX-1 dan COX-2. Namun ketorolak memiliki aktivitas hambatan lebih besar terhadap enzim COX-1. Hambatan pada enzim COX-1 akan menyebabkan sintesis tromboksan A₂ terhambat, yang merupakan salah satu faktor penting dalam agregasi trombosit dan pembekuan darah, sehingga dengan terhambatnya agregasi trombosit akan menyebabkan waktu perdarahan lebih panjang.

Sementara itu, ibuprofen merupakan OAINS yang bersifat *dual COX inhibitor* atau secara poten menghambat COX-1 dan COX-2. Aktivitas hambatan enzim COX pada ibuprofen bersifat seimbang atau menghambat kedua enzim COX sama besar. Terhambatnya enzim COX-1 akan menyebabkan waktu perdarahan lebih panjang, akan tetapi ibuprofen juga menghambat enzim COX-2 yang mana dengan



terhambatnya enzim COX-2 maka sintesis PGI₂ juga akan terhambat sehingga pengaruhnya pada waktu perdarahan lebih sedikit.^{34,37,41,45}

Clotting Time (CT)

Pemeriksaan CT adalah waktu yg dibutuhkan bagi darah untuk membekukan dirinya secara in vitro dengan menggunakan suatu standar. *Clot* adalah suatu lapisan seperti lilin/jelly yang ada di darah yang menyebabkan berhentinya suatu pendarahan pada luka yang dipengaruhi oleh faktor intrinsik dan ekstrinsik.

Pemeriksaan CT merupakan pemeriksaan untuk menentukan lamanya waktu yang dibutuhkan darah untuk membeku. Hasilnya menjadi ukuran aktivitas faktor-faktor koagulasi, terutama faktor-faktor yang membentuk tromboplastin dan faktor-faktor yang berasal dari trombosit, juga kadar fibrinogen. Defisiensi faktor pembekuan dari ringan sampai sedang belum dapat dideteksi dengan metode ini, baru dapat mendeteksi defisiensi faktor pembekuan yang berat. Hal ini untuk memonitor penggunaan antikoagulan oral (obat-obatan anti pembekuan darah). Jika masa pembekuan >2,5 kali nilai normal, maka potensial terjadi perdarahan. Normalnya darah membeku dalam 4 – 8 menit (Metode *Lee White*). Penurunan masa pembekuan terjadi pada penyakit infark miokard, emboli pulmonal, penggunaan pil kontrasepsi, vitamin K, digitalis, diuretik. CT memanjang bila terdapat defisiensi berat faktor pembekuan pada jalur intrinsik dan jalur bersama, misalnya pada hemofilia (defisiensi F VIIIc dan F IXc), terapi antikoagulan sistemik (Heparin). Perpanjangan masa pembekuan juga terjadi pada penderita penyakit hati, kekurangan faktor pembekuan darah, leukemia, gagal jantung kongestif. Prinsip pemeriksaan CT adalah waktu pembekuan diukur sejak darah keluar sampai terjadi suatu bekuan dalam kondisi yg spesifik. Sampel yang digunakan dalam pemeriksaan ini adalah sampel darah segar.^{34,37,41,45}

g Time (BT)

Pemeriksaan BT adalah uji laboratorium untuk menentukan tubuh menghentikan perdarahan akibat trauma yang dibuat



secara laboratoris. Pemeriksaan ini mengukur hemostasis dan koagulasi. Dimana dalam pemeriksaan ini yang dinilai adalah respon dari pembuluh darah kecil terhadap trauma. Sehingga adapun faktor-faktor yang mempengaruhi BT antara lain : ketepatan cairan jaringan dalam memacu koagulasi, fungsi pembuluh darah kapiler dan trombosit yaitu jumlah dan kemampuan untuk adhesi pada jaringan subendotel dan membentuk agregasi. Uji ini membantu mengidentifikasi orang yang memiliki disfungsi trombosit. Ini adalah kemampuan darah untuk membeku setelah luka atau trauma. Biasanya, trombosit berinteraksi dengan dinding pembuluh darah menyebabkan gumpalan darah. Ada banyak faktor dalam mekanisme pembekuan, dan hal tersebut diprakarsai oleh trombosit. Uji waktu perdarahan atau BT biasanya digunakan pada pasien yang memiliki riwayat perdarahan berkepanjangan setelah terluka, atau yang memiliki riwayat keturunan gangguan perdarahan. Selain itu, Uji waktu perdarahan kadang-kadang dilakukan sebagai tes pra operasi untuk menentukan respon perdarahan yang mungkin terjadi selama dan setelah operasi. Namun, pasien yang tidak memiliki riwayat masalah perdarahan, atau yang tidak memakai obat anti-inflamasi, uji waktu perdarahan biasanya tidak diperlukan. Prinsip dari pemeriksaan ini adalah dilakukannya penusukan pada pembuluh kapiler. Pembuluh kapiler yang tertusuk akan mengeluarkan darah sampai luka itu tersumbat oleh trombosit yang menggumpal. Bila darah keluar dan menutupi luka, terjadilah pembekuan dan fibrin yang terbentuk akan mencegah perdarahan yang lebih lanjut. Pada tes ini darah yang keluar harus dihapus secara perlahan lahan sedemikian rupa sehingga tidak merusak trombosit. Setelah trombosit menumpuk pada luka, perdarahan berkurang dan tetesan darah makin lama makin kecil. Waktu antara terjadinya perdarahan sampai terhentinyaperdarahan tersebut secara spontan inilah yang ditentukan

BT. Pemeriksaan BT ini dapat memberikan hasil yang memanjang mendek. Pemanjangan hasil dapat terjadi pada keadaan : *idiopathic cytopenic purpura* (ITP), abnormalitas



trombosit, abnormalitas pembuluh darah, leukemia, penyakit hati serius, *disseminated intravascular coagulation* (DIC), anemia aplastik, dan defisiensi faktor koagulasi (V, VII, XI). Sebelum pemeriksaan dilakukan, pasien sebaiknya ditanya terlebih dahulu mengenai obat yang sedang mereka konsumsi. Beberapa obat akan mempengaruhi hasil tes waktu perdarahan. Obat-obat ini termasuk antikoagulan, diuretik, obat anti kanker, sulfonamide, thiazide, aspirin, dan obat anti inflamasi. Penggunaan aspirin dan obat-obat sejenisnya adalah penyebab paling umum dari waktu perdarahan berkepanjangan. Sedangkan hasil yang memendek terjadi pada Penyakit Hodgkin.^{34,37,41,45}

Trombosit

Produksi Trombosit

Trombosit dihasilkan dalam sumsum tulang melalui fragmentasi sitoplasma megakariosit. Prekursor megakariosit-megakarioblast muncul melalui proses differensiasi dari sel induk hemopoietik. Megakariosit mengalami pematangan dengan replikasi inti endomitotik yang sinkron, memperbesar volume sitoplasma sejalan dengan penambahan lobus inti menjadi kelipatan duanya. Pada berbagai stadium dalam perkembangannya (paling banyak pada stadium inti delapan), sitoplasma menjadi granular dan trombosit dilepaskan. Produksi trombosit mengikuti pembentukan mikrovesikel dalam sitoplasma sel yang menyatu membentuk membran pembatas trombosit. Tiap megakariosit bertanggung jawab untuk menghasilkan sekitar 4000 trombosit. Interval waktu semenjak differensiasi sel induk manusia sampai produksi trombosit berkisar sekitar 10 hari.^{33,34,45,46}

Trombopoietin adalah pengatur utama produksi trombosit dan dihasilkan oleh hati dan ginjal. Trombosit mempunyai reseptor untuk trombopoietin (C-MPL) dan mengeluarkannya dari sirkulasi, karena itu kadar trombopoietin tinggi pada trombositopenia akibat aplasia sumsum tulang. Sebaliknya trombopoietin meningkatkan jumlah dan kecepatan



maturasi megakariosit. Jumlah trombosit normal adalah sekitar $250 \times 10^9/l$ (rentang $150-400 \times 10^9/l$) dan lama hidup trombosit yang normal adalah 7-10 hari. Hingga sepertiga dari trombosit keluaran sumsum tulang dapat terperangkap dalam limpa yang normal, tetapi jumlah ini meningkat menjadi 90% pada kasus splenomegali berat. ^{33,34,45,46}

Struktur Trombosit

Secara ultrastruktur, trombosit terdiri dari :

a. Zona Perifer

Terdiri atas glikokalik, suatu membran ekstra yang terletak di bagian paling luaran dan di dalamnya terdapat membran plasma, dan lebih dalam lagi terdapat sistem kanal terbuka. ^{33,34,45,46}

b. Zona Sol-Gel

Terdiri atas mikrotubulus, mikrofilamen, sistem tubulus padat (berisi nukleotida adenin dan kalsium). Selain itu juga terdapat trombostenin, suatu protein penting untuk fungsi kontraktile. ^{33,34,45,46}

c. Zona Organela

Terdiri atas granula padat, mitokondria, granula α dan organela (lisosom dan retikulum endoplasmik). Granula padat berisi dan melepaskan nukleotida adenin, serotonin, katekolamin dan faktor trombosit. Sedangkan granula α berisi dan melepaskan fibrinogen, PDGF (platelet derived growth factor), enzim lisosom. Terdapat 7 faktor trombosit yang sudah diidentifikasi dan diketahui ciri-cirinya. Dua diantaranya dianggap penting yaitu faktor trombosit 3 (membrane fosfolipoprotein trombosit) dan faktor trombosit 4 (faktor antiheparin). ^{33,34,45,46}

Glikoprotein permukaan sangat penting dalam reaksi adhesi dan agregasi trombosit yang merupakan kejadian awal yang mengarah pada pembentukan sumbat trombosit selama hemostasis. Adhesi pada kolagen difasilitasi oleh glikoprotein Ia (GPIa). Glikoprotein Ib (terganggu pada sindrom Bernard Soulier) dan IIb/IIIa (terganggu pada trombastenia) dalam perlekatan trombosit pada faktor von Willebrand (VWF) dan juga perlekatan pada subendotel vaskular. Tempat pengikatan



untuk IIb/IIIa juga merupakan reseptor untuk fibrinogen yang penting dalam agregasi trombosit.^{33,34,45,46}

Membran plasma berinvaginasi ke bagian dalam trombosit untuk membentuk suatu sistem membran (kanalikular) terbuka yang menyediakan permukaan reaktif yang luas tempat protein koagulasi plasma diabsorpsi secara selektif. Fosfolipid membrane (yang dulu dikenal sebagai faktor trombosit 3) sangat penting dalam konversi faktor koagulasi X menjadi Xa dan protrombin (faktor 11) menjadi trombin (faktor IIa).^{33,34,45,46}

Fisiologi Trombosit

Pada kondisi fisiologis, trombosit berada pada keadaan istirahat dan tidak berinteraksi dengan komponen darah lainnya atau dengan endotelium. Produk-produk yang aktif secara biologik yang dilepaskan oleh pembuluh darah yang terluka, seperti Adenosine diphosphate (ADP), trombin, tromboksan A₂, epinefrin, dan enzim proteolitik serta stress trauma maupun kontak dengan permukaan sintesis dapat mengaktifkan trombosit. Trombosit bila diaktifkan, akan mengalami kontraksi dan membentuk pseudopodia. Selama proses kontraksi, berbagai senyawa maupun granula terkonsentrasi pada bagian pusat trombosit dan bila kontraksi makin kuat, membran organel robek selanjutnya isi dikeluarkan lewat sistem kanal terbuka. Senyawa ini kemudian berinteraksi dengan reseptor membran trombosit terdekat, yang akan mengakibatkan pengaktifan lebih lanjut, sehingga makin banyak trombosit yang diaktifkan. Selain berinteraksi dengan trombosit, beberapa senyawa juga berinteraksi dengan sel endotel terdekat. Formasi pseudopodia ini meningkatkan adhesi trombosit (trombosit melekat pada permukaan bukan trombosit, misalnya pada kolagen/membran basalis) maupun agregasi (interaksi antar trombosit).^{33,34,45,46}

Setelah terjadi adhesi trombosit, selanjutnya akan dilepas ADP. Ini bersifat reversibel, yang terlihat sebagai gelombang pertama agregasi trombosit. Bila konsentrasi ADP meningkat, terjadilah



agregasi trombosit. Selain ADP, juga dilepas serotonin yang menyebabkan vasokonstriksi sehingga memberi kesempatan untuk pembentukan sumbat hemostatik primer, yang terdiri atas trombosit dan fibrin. Pada kondisi dimana kadar ADP mencapai titik kritis, terjadilah pengaktifan membrane fosfolipid (faktor trombosit 3) yang bersifat irreversibel. Membran fosfolipid ini memfasilitasi pembentukan kompleks protein koagulasi yang terjadisecara berurutan.^{33,34,45,46}

Kejadian yang berurutan mulai dari agregasi trombosit, peningkatan reaksi pelepasan, pengaktifan trombosit 3 merupakan proses yang irreversibel, tampak sebagai gelombang 2 dalam grafik tes agregasi trombosit. Hasil seluruh proses ini akhirnya terbentuk sumbat hemostatik primer. Granula α , selain melepaskan faktor prokoagulan dan produk yang mengaktifkan trombosit, juga melepas PDGF yang kemudian terikat dengan reseptor, yang akan menghambat sekresi trombosit maupun agregasi yang diinduksi oleh thrombin.^{33,34,45,46}

Agonis trombosit terlarut berinteraksi dengan reseptor reseptor spesifiknya pada permukaan sel. Interaksi tersebut menstimulasi Phospholipase C melalui protein-G. Phospholipase C yang diaktifkan membelah Phosphatidilinositol 4,5-bisphosphat (PIP₂) menjadi Inositol 1,4,5-trisphosphat (IP₃) dan diacylglycerol. IP₃ merupakan second messenger aktif yang memicu peningkatan kalsium intraseluler yang kemudian akan menjadi second messenger kunci pada transduksi sinyal intraseluler. Peningkatan kalsium bebas sitolitik menggambarkan sebuah langkah penting pada aktivasi trombosit, termasuk juga adhesi, perubahan bentuk, sekresi, agregasi, dan aktivitas prokoagulan. Bergantung pada agonis trombosit yang digunakan, kalsium dilepaskan dari tempat penyimpanan utama yaitu pada sistem tubuler densa, dan masuk ke sitosol melalui cairan ekstraseluler menyeberangi membran trombosit melewati Ca²⁺

spesifik. ADP yang terikat pada reseptor (integrin, aggregin) di dalam trombosit akan mengaktifkan enzim fosfolipase A untuk memecah fosfolipid membrane trombosit sehingga



asam arakidonat dilepaskan. Enzim siklooksigenase-1 (COX-1, prostaglandin sintase) mengkatalisis transformasi asam arakidonat menjadi prostaglandin G₂ (PGG₂), lalu enzim peroksidase mengubah PGG₂ menjadi PGH₂ (prostaglandin H₂). Selanjutnya PGH₂ akan diubah oleh enzim tromboksan sintetase menjadi tromboksan A₂ (TxA₂) yang merupakan agonis trombosit poten.^{33,34,45,46}

Pemajanan kolagen atau kerja trombin menyebabkan sekresi isi granula trombosit, yang meliputi ADP, serotonin, fibrinogen, enzim lisosom, β -tromboglobulin, dan factor penetral heparin (faktor trombosit, faktor trombosit 4). Kolagen dan thrombin mengaktifkan sintesis prostaglandin trombosit. Tromboksan A₂ tidak hanya memperkuat agregasi trombosit, tetapi juga mempunyai aktivitas vasokonstriksi yang kuat. Reaksi pelepasan dihambat oleh zat-zat yang meningkatkan kadar cAMP trombosit. Salah satu zat yang berfungsi demikian adalah prostasiklin (PGI₂) yang disintesis oleh sel endotel vaskular. Prostrasiklin merupakan inhibitor agregasi trombosit yang kuat dan mencegah deposisi trombosit pada endotel vaskular normal.^{33,34,45,46}

Proses umpan balik positif ini menyebabkan terbentuknya massa trombosit yang cukup besar untuk menyumbat daerah kerusakan endotel. Sekresi terjadi ketika konsentrasi kalsium sitolitik melebihi tingkat tertentu yang lebih tinggi dibanding kadar yang dibutuhkan untuk menginduksi perubahan bentuk dan aktivasi GP IIa-IIIa. Substansi yang dilepaskan pada saat sekresi trombosit akan membantu koagulasi (fibrinogen yang mengandung α -granul, vWf, trombosit faktor 4, β -tromboglobulin, trombospondin, trombosit derived growth-factor, corpus densa yang mengandung ADP, ATP, ion kalsium, serotonin). P-selectin (CD62P) merupakan suatu reseptor adhesi yang terletak pada membran sebelah dalam α -granul pada trombosit istirahat. P-selectin dilepaskan pada

saat trombosit yang teraktivasi pada saat membran α -granul internalisasi ke dalam membran sitoplasma dan berperan sebagai



marker sekresi trombosit. P-selectin berfungsi sebagai reseptor pengikatan trombosit teraktivasi pada leukosit.^{33,34,45,46}

Fungsi trombosit

Fungsi utama trombosit adalah pembentukan sumbat mekanik selama respons hemostasis normal terhadap cedera vaskular. Tanpa trombosit, dapat terjadi kebocoran darah spontan melalui pembuluh darah kecil. Reaksi trombosit berupa adhesi, sekresi, agregasi, dan fusi serta aktivitas prokoagulannya sangat penting untuk fungsinya.^{45,46}

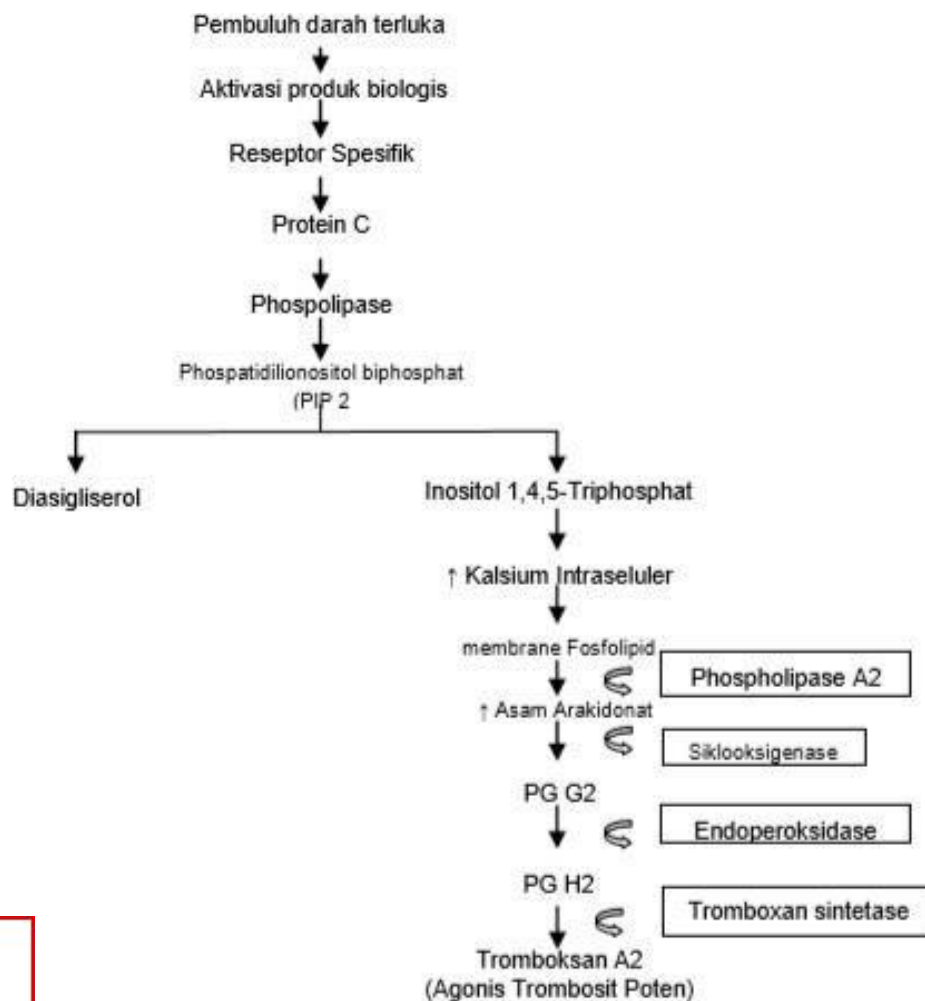
Adhesi dan Agregasi Trombosit

Adhesi trombosit adalah perlekatan antara trombosit dengan permukaan bukan trombosit seperti jaringan subendotel. Agregasi trombosit adalah perlekatan antara sesama trombosit. Masing-masing aktivator mempunyai reseptor pada permukaan trombosit. Reseptor untuk trombin disebut protease-activated reseptor 1 (PAR-1), sedang untuk ADP dikenal 3 reseptor yaitu P2X1, P2Y1 dan P2TAC.²⁶ Apabila trombosit dirangsang oleh ADP, maka akan terjadi perubahan pada membran trombosit sehingga reseptor fibrinogen melekat pada trombosit. Pada agregasi trombosit fibrinogen menjadi jembatan antar trombosit.⁴¹



Gambar 8. Aktivasi trombosit Dikutip dari : Schafer AI. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. J Clin Pharmacol. 1995;35(3):209-19.

Penggunaan OAINS dapat menyebabkan perubahan jumlah trombosit melalui dua cara yang pertama dengan penghambatan COX 1 sehingga mempengaruhi fungsi fisiologis dari ginjal dimana salah satu fungsi ginjal adalah menghasilkan trombopoietin, sehingga menekan pembentukan trombopoietin yang menyebabkan terjadinya trombositopenia. Kedua melalui mekanisme drugs dependent antibodies (DDAbs), OAINS (DDAbs) mengikat trombosit (glycoprotein (Gp3)) meningkatkan terjadinya kerusakan trombosit.¹⁸



Gambar 9. Skema aktivasi trombosit Dikutip dari: Schafer AI. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. J Clin Pharmacol. 1995;35(3):209-1

H. ANESTESI REGIONAL

Blok neuraxial / anestesi regional dapat digunakan sendiri atau bersama dengan anestesi umum untuk banyak prosedur di bawah leher. Sebagai anestesi primer, blok-blok neuraxial terbukti paling berguna dalam operasi perut bagian bawah, inguinal, urogenital, dubur, dan ekstremitas bawah. Operasi tulang belakang lumbal juga dapat dilakukan dengan anestesi spinal. Prosedur perut bagian atas (misalnya, gastrektomi) telah dilakukan dengan anestesi spinal atau epidural, tetapi karena bisa sulit untuk mencapai tingkat sensorik yang memadai untuk kenyamanan pasien dengan aman, teknik ini kurang umum digunakan. Jika anestesi neuraxial dipertimbangkan, risiko dan manfaatnya harus didiskusikan dengan pasien, dan persetujuan berdasarkan informasi harus diperoleh. Pasien harus siap secara mental untuk anestesi neuraxial, dan anestesi neuraxial harus sesuai untuk jenis operasi. Pasien harus memahami bahwa mereka akan memiliki sedikit atau tidak ada fungsi motorik ekstremitas bawah sampai blok selesai. Prosedur yang memerlukan manuver yang dapat membahayakan fungsi pernapasan (misalnya, pneumoperitoneum atau pneumotoraks) atau operasi yang durasinya sangat lama biasanya dilakukan dengan anestesi umum, dengan atau tanpa blokade neuraxial.

Kontraindikasi

Kontraindikasi utama untuk anestesi neuraxial termasuk kurangnya persetujuan, kelainan koagulasi, hipovolemia berat, peningkatan tekanan intrakranial (terutama dengan massa intrakranial), dan infeksi pada tempat injeksi. Kontraindikasi relatif lainnya termasuk stenosis aorta atau mitral atherosklerotik (atau stenosis aorta dengan regurgitasi mitral berat atau penyakit obstruktif hipertrofik); Namun, dengan pemantauan ketat



dan kontrol tingkat anestesi, anestesi neuraksial dapat dilakukan dengan aman pada pasien dengan penyakit jantung katup stenotik, terutama jika penyebaran luas anestesi dermatom tidak diperlukan (misalnya, anestesi spinal blok sadel). Inspeksi dan palpasi punggung dapat mengungkapkan bekas luka bedah, skoliosis, lesi kulit, dan apakah proses spinosus dapat diidentifikasi atau tidak. Meskipun tes skrining pra operasi tidak diperlukan pada pasien sehat yang menjalani blokade neuraxial, pengujian yang tepat harus dilakukan jika riwayat klinis menunjukkan kelainan koagulasi. Anestesi neuraxial dengan adanya sepsis atau bakteremia secara teoritis dapat mempengaruhi pasien terhadap penyebaran agen infeksius secara hematogen ke ruang epidural atau subaraknoid.

Kontraindikasi untuk blokade neuraxial.

Mutlak

- Infeksi di tempat injeksi
- Kurangnya persetujuan
- Koagulopati atau diatesis perdarahan lainnya
- Hipovolemia berat
- Tekanan intrakranial meningkat

Relatif

- Sepsis
- Pasien tidak kooperatif
- Defisit neurologis yang sudah ada sebelumnya
- Lesi demielinasi
- Lesi jantung katup stenotik
- Obstruksi aliran keluar ventrikel kiri (obstruktif hipertrofik kardiomiopati)
- Deformitas tulang belakang yang parah

Kontraindikasi Relatif

• Sebelum operasi kembali di tempat injeksi
 • Anestesi rumit



- Operasi yang berkepanjangan
- Kehilangan darah besar
- Manuver yang mengganggu pernapasan

Pasien dengan defisit neurologis yang sudah ada sebelumnya atau penyakit demielinasi dapat melaporkan gejala yang memburuk setelah blok neuraxial. Mungkin tidak mungkin untuk melihat efek atau komplikasi dari blok dari defisit yang sudah ada sebelumnya atau eksaserbasi yang tidak berhubungan dari penyakit yang sudah ada sebelumnya. Untuk alasan ini, beberapa praktisi penghindar risiko menentang anestesi neuraxial pada pasien tersebut. Pemeriksaan neurologis sebelum operasi harus secara menyeluruh mendokumentasikan setiap defisit. Dalam studi retrospektif yang memeriksa catatan 567 pasien dengan neuropati yang sudah ada sebelumnya, 2 dari pasien mengembangkan neuropati baru atau memburuk setelah anestesi neuraxial. Meskipun temuan ini menunjukkan risiko yang relatif rendah dari cedera lebih lanjut, peneliti penelitian menunjukkan bahwa saraf yang terluka rentan terhadap cedera tambahan, meningkatkan kemungkinan hasil neurologis yang buruk. Namun, riwayat defisit neurologis yang sudah ada sebelumnya atau penyakit demielinasi paling baik merupakan kontraindikasi relatif, dan keseimbangan risiko perioperatif dalam populasi pasien ini dapat mendukung anestesi neuraxial pada pasien tertentu tertentu. Anestesi regional membutuhkan setidaknya beberapa derajat kerjasama pasien. Ini mungkin sulit atau tidak mungkin untuk pasien dengan demensia, psikosis, atau ketidakstabilan emosional. Keputusan harus individual. Anak kecil yang tidak dididik mungkin tidak cocok untuk teknik regional murni; Namun, anestesi regional sering digunakan dengan anestesi umum pada anak-anak.

I. PERUBAHAN FISIOLOGI SELAMA KEHAMILAN



Banyak dari perubahan fisiologis ini tampaknya adaptif dan bermanfaat bagi ibu dalam mentoleransi kehamilan, persalinan, dan persalinan.

Efek Sistem Saraf Pusat

Konsentrasi alveolar minimum (MAC) berkurang secara progresif selama kehamilan saat aterm, sebanyak 40% untuk semua agen anestesi umum; MAC kembali normal pada hari ketiga setelah melahirkan. Progesteron, yang sedasi ketika diberikan dalam dosis farmakologis, meningkat hingga 20 kali normal saat aterm dan setidaknya sebagian bertanggung jawab atas fenomena ini. Peningkatan kadar β -endorphin selama persalinan dan kelahiran juga kemungkinan memainkan peran utama. Pasien hamil menunjukkan peningkatan kepekaan terhadap anestesi lokal selama anestesi regional dan analgesia, dan blokade saraf terjadi pada penurunan konsentrasi anestesi lokal. Istilah *konsentrasi analgesik lokal minimum* (MLAC) digunakan dalam anestesi obstetrik untuk membandingkan potensi relatif anestesi lokal dan efek aditif; MLAC didefinisikan sebagai konsentrasi analgesik lokal yang mengarah ke analgesia yang memuaskan pada 50% pasien (EC50). Persyaratan dosis anestesi lokal selama anestesi epidural dapat dikurangi sebanyak 30%, sebuah fenomena yang tampaknya dimediasi hormon tetapi juga

terkait dengan

pembengkakan pleksus vena epidural. Obstruksi vena cava inferior oleh uterus yang membesar memperbesar pleksus vena epidural dan meningkatkan volume darah epidural. Yang terakhir memiliki tiga efek utama: (1) penurunan volume cairan serebrospinal tulang belakang, (2) penurunan volume potensial ruang epidural, dan (3) peningkatan tekanan epidural (ruang). Dua efek pertama meningkatkan penyebaran cephalad dari larutan anestesi

dalam anestesi spinal dan epidural. Mempertahankan selama anastesi semakin menonjolkan semua efek ini. Tekanan epidural positif (negatif biasanya) telah dicatat pada ibu



nifas . Pembengkakan pembuluh darah epidural juga meningkatkan kemungkinan penempatan jarum atau kateter epidural dalam pembuluh darah, menghasilkan injeksi intravaskular yang tidak disengaja.

Efek Pernafasan

Konsumsi oksigen dan ventilasi menit meningkat secara progresif selama kehamilan. Volume tidal dan, pada tingkat lebih rendah, laju pernapasan dan volume cadangan inspirasi juga meningkat. Secara istilah, konsumsi oksigen dan ventilasi menit telah meningkat hingga 50%. PaCO_2 berkurang hingga 28 hingga 32 mm Hg; alkalosis respiratorik yang signifikan dicegah dengan penurunan kompensasi dalam konsentrasi bikarbonat plasma. Pada trimester ketiga , peningkatan diafragma dikompensasi oleh peningkatan diameter anteroposterior dada; Namun, gerakan diafragma tidak dibatasi. Baik kapasitas vital dan kapasitas penutupan terpengaruh minimal, tetapi kapasitas residual fungsional (FRC) berkurang hingga 20% pada jangka waktu tertentu; FRC kembali normal dalam 48 jam setelah melahirkan. Penurunan ini terutama disebabkan oleh penurunan volume cadangan ekspirasi sebagai akibat dari volume tidal yang lebih besar dari normal. Loop aliran-volume tidak terpengaruh, dan resistensi saluran napas menurun. Ruang mati fisiologis berkurang tetapi pirau intrapulmoner meningkat menuju aterm. Film dada dapat menunjukkan tanda vaskular yang menonjol karena peningkatan volume darah paru dan peningkatan diafragma. Paru vasodilatasi mencegah tekanan paru dari kenaikan. Kombinasi penurunan FRC dan peningkatan konsumsi oksigen mendorong desaturasi oksigen yang cepat selama periode apnea. Preoksigenasi (denitrogenasi) sebelum induksi anestesi umum karena itu wajib untuk menghindari hipoksemia pada pasien hamil. Volume penutupan melebihi FRC pada beberapa wanita hamil saat mereka g telentang. Dalam kondisi ini , atelektasis dan hipoksemia mudah Penurunan FRC ditambah dengan peningkatan ventilasi menit cepat pengambilan semua anestesi



inhalasi. Pengurangan ruang mati mempersempit gradien CO₂ pasut ujung arteri . Pembengkakan mukosa pernapasan selama kehamilan merupakan predisposisi jalan nafas atas trauma, perdarahan, dan obstruksi. Laringoskopi yang lembut dan tabung endotrakeal yang lebih kecil (6-6,5 mm) harus digunakan selama anestesi umum .

Efek Kardiovaskular

Output jantung dan volume darah meningkat untuk memenuhi peningkatan permintaan metabolisme ibu dan janin . Pada trimester pertama, ada penurunan substansial dalam resistensi pembuluh darah perifer dengan titik nadir selama pertengahan trimester kedua dan dataran tinggi berikutnya atau sedikit peningkatan selama sisa kehamilan. Peningkatan (55%) volume plasma melebihi peningkatan massa sel darah merah (45%) menghasilkan anemia dilusional dan mengurangi viskositas darah. Konsentrasi hemoglobin biasanya tetap lebih besar dari 11 g / dL . Selain itu, pengurangan konsentrasi hemoglobin diimbangi oleh peningkatan curah jantung dan pergeseran ke kanan dari kurva disosiasi hemoglobin untuk mempertahankan pengiriman oksigen ke jaringan. Pada saat term, volume darah telah meningkat 1000 hingga 1500 mL pada kebanyakan wanita, memungkinkan mereka untuk dengan mudah mentolerir kehilangan darah yang terkait dengan pengiriman; total volume darah mencapai 90 mL / kg. Kehilangan darah rata-rata selama persalinan pervaginam adalah 400 hingga 500 mL , dibandingkan dengan 800 hingga 1000 mL untuk operasi caesar. Volume darah tidak kembali normal hingga 1 hingga 2 minggu setelah melahirkan. Peningkatan curah jantung (40% aterm) disebabkan oleh peningkatan denyut jantung (20%) dan volume stroke (30%). Ruang jantung membesar dan hipertrofi miokard sering dicatat pada ekokardiografi. Tekanan arteri pulmonalis, vena sentral , dan pulmonalis tetap tidak berubah. Sebagian besar efek ini diamati pada trimester pertama dan, pada tingkat lebih rendah, trimester kedua. Pada trimester ketiga, curah jantung tidak meningkat secara



signifikan, kecuali selama persalinan. Peningkatan terbesar pada curah jantung terlihat selama persalinan dan segera setelah melahirkan. Output jantung sering tidak kembali normal sampai 2 minggu setelah melahirkan. Penurunan curah jantung dapat terjadi pada posisi terlentang setelah minggu ke 20 kehamilan. Penurunan tersebut telah terbukti sebagai sekunder dari kembalinya vena ke jantung karena rahim yang membesar menekan vena cava inferior. Sekitar 5% wanita yang mengalami atine mengembangkan *sindrom hipotensi*

supine (kompresi aortocaval), yang ditandai dengan hipotensi yang berhubungan dengan pucat, berkeringat, atau mual dan muntah. Penyebab sindrom ini adalah kompresi vena cava inferior oleh uterus gravid. Ketika dikombinasikan dengan efek hipotensi anestesi regional atau umum, kompresi aortocaval dapat dengan mudah menghasilkan asfiksia janin. Membalikkan pasien ke samping biasanya mengembalikan aliran balik vena dari tubuh bagian bawah dan memperbaiki hipotensi dalam kasus seperti itu. Manuver ini mudah dilakukan dengan menempatkan irisan ($> 15^\circ$) di bawah pinggul kanan. Rahim gravid juga menekan aorta di sebagian besar ibu melahirkan ketika mereka telentang. Efek yang terakhir ini mengurangi aliran darah ke ekstremitas bawah dan, yang lebih penting, ke sirkulasi uteroplasenta. Kontraksi uterus mengurangi kompresi kavaleri tetapi

memperburuk kompresi aorta. Obstruksi kavaleri parsial kronis pada trimester ketiga merupakan predisposisi stasis vena, flebitis, dan edema pada ekstremitas bawah. Selain itu, kompresi vena cava inferior di bawah diafragma membesar dan meningkatkan aliran darah melalui pleksus vena paravertebral (termasuk vena epidural), dan pada tingkat kecil, dinding perut. Terakhir, peningkatan diafragma menggeser posisi jantung di dada, menghasilkan penampilan jantung yang membesar pada lapisan dada

dan pada deviasi aksis kiri dan perubahan gelombang T pada kardiogram. Pemeriksaan fisik sering mengungkapkan murmur



aliran ejeksi sistolik (grade I atau II) dan pemisahan suara jantung pertama (S1) yang berlebihan; bunyi jantung ketiga (S3) mungkin terdengar. Beberapa pasien mengalami efusi perikardial asimtomatik yang kecil.

Efek Ginjal & Gastrointestinal

Aliran plasma ginjal dan laju filtrasi glomerulus meningkat selama kehamilan; sebagai hasilnya, kreatinin serum dan nitrogen urea darah masing-masing dapat turun menjadi 0,5 hingga 0,6 mg / dL dan 8 hingga 9 mg / dL . Penurunan ambang tubular ginjal untuk glukosa dan asam amino adalah umum dan sering mengakibatkan glikosuria ringan (1-10 g/ d) atau proteinuria (<300 mg / d), atau keduanya. Osmolalitas plasma berkurang 8 hingga 10 mOsm / kg. Refluks gastroesofagus dan esofagitis sering terjadi selama kehamilan. Motilitas lambung berkurang, dan perpindahan lambung ke atas dan anterior oleh uterus menyebabkan inkompetensi sfingter gastroesofageal . Faktor-faktor ini menempatkan ibu pada risiko tinggi untuk regurgitasi dan aspirasi paru . Namun, keasaman lambung atau volume lambung tidak berubah secara signifikan selama kehamilan. Opioid dan antikolinergik mengurangi tekanan sfingter esofagus yang lebih rendah , dapat memfasilitasi refluks gastroesofagus , dan menunda pengosongan lambung.

Efek pada hati

Secara keseluruhan fungsi hati dan aliran darah tidak berubah; peningkatan kecil dalam transaminase serum dan kadar dehidrogenase laktat dapat diamati pada trimester ketiga. Peningkatan kadar alkali fosfatase serum disebabkan oleh sekresi plasenta. Penurunan ringan dalam serum albumin disebabkan oleh volume plasma yang diperluas, dan sebagai hasilnya, onkotik koloid berkurang. Penurunan 25% hingga 30% dalam serum pseudokolinesterase juga terjadi pada saat aterm tetapi menghasilkan perpanjangan kelumpuhan yang signifikan



oleh suksinilkolin . Metabolisme anestesi lokal ester tidak banyak berubah. Aktivitas pseudocholinesterase mungkin tidak kembali normal hingga 6 minggu pasca persalinan. Kadar progesteron yang tinggi tampaknya menghambat pelepasan kolesistokinin , yang mengakibatkan pengosongan kantong empedu yang tidak lengkap. Yang terakhir, bersama-sama dengan komposisi asam empedu yang diubah, dapat mempengaruhi pembentukan batu empedu kolesterol selama kehamilan.

Efek Hematologis

Kehamilan dikaitkan dengan keadaan hiperkoagulabel yang mungkin bermanfaat dalam membatasi kehilangan darah saat melahirkan. Fibrinogen dan konsentrasi faktor VII, VIII, IX, X, dan XII semuanya meningkat; hanya tingkat faktor XI yang dapat menurun. Fibrinolisis yang dipercepat dapat diamati pada akhir trimester ketiga. Selain dilutonal anemia , leukositosis (hingga 21.000 / uL) dan 10% penurunan trombosit mungkin ditemui selama trimester ketiga. Karena pemanfaatan janin, anemia defisiensi besi dan folat mudah terjadi jika suplemen nutrisi ini tidak dikonsumsi.

Efek Metabolik

Perubahan metabolik dan hormon yang kompleks terjadi selama kehamilan. Diubah karbohidrat, lemak, dan protein nikmat pertumbuhan dan perkembangan janin. Perubahan-perubahan ini menyerupai kelaparan, karena kadar glukosa darah dan asam amino rendah sedangkan kadar asam lemak bebas, keton , dan trigliserida tinggi. Meskipun demikian, kehamilan adalah keadaan diabetogenik. Sekresi lactogen plasenta manusia , juga disebut human chorionic somatomammotropin , oleh plasenta mungkin bertanggung jawab atas resistensi insulin relatif yang terkait dengan kehamilan. Hiperplasia sel beta pankreas terjadi sebagai respons terhadap peningkatan permintaan untuk sekresi insulin. Sekresi

chorionic gonadotropin dan peningkatan kadar estrogen
atkan



hipertrofi kelenjar tiroid dan meningkatkan globulin yang mengikat tiroid; walaupun kadar tiroksin (T4) dan triiodotironin (T3) meningkat, T4 bebas, T3 bebas, dan tiotropin (hormon perangsang tiroid) tetap normal. Kadar kalsium serum menurun, tetapi konsentrasi kalsium terionisasi tetap normal.

Efek Muskuloskeletal

Peningkatan kadar relaxin selama kehamilan membantu mempersiapkan kelahiran dengan melunakkan serviks, menghambat kontraksi uterus, dan merelaksasi simfisis pubis dan sendi panggul. Ligamen kelemahan tulang belakang meningkatkan risiko cedera punggung. Yang terakhir dapat berkontribusi pada relatif sering terjadinya sakit punggung selama kehamilan.

