

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN PEMBERIAN PREVENTIF ANALGESIA ANTARA
IBUPROFEN 400 MG, 800 MG KOMBINASI DEKSAMETASONE 10 MG,
DENGAN IBUPROFEN 800 MG TERHADAP KADAR INTERLEUKIN 6
DAN INTENSITAS NYERI PADA PASIEN PASCABEDAH
DEKOMPRESI DAN STABILISASI POSTERIOR TULANG BELAKANG**

*Allotment of Preventive Analgesia Intravenous Ibuprofen and Dexamethasone
Intravenous Combination on Interleukin 6 Level and Pain Intensity in Patients
With Surgical Decompression and Posterior Vertebral Stabilization Procedure: A
Randomized Controlled Study*

**SUKRIYAH AMBARWATI DARISE
C113216202**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN-
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

PERBANDINGAN PEMBERIAN PREVENTIF ANALGESIA ANTARA IBUPROFEN 400 MG, 800 MG KOMBINASI DEXAMETHASONE 10 MG, DENGAN IBUPROFEN 800 MG TERHADAP KADAR INTERLEUKIN 6 DAN INTENSITAS NYERI PADA PASIEN PASCABEDAH DEKOMPRESI DAN STABILISASI POSTERIOR TULANG BELAKANG

Disusun dan diajukan oleh :

dr. Sukriyah Ambarwati Darise

Nomor Pokok : C113216202

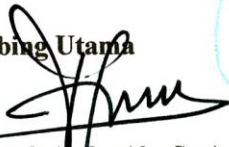
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 3 Januari 2022

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

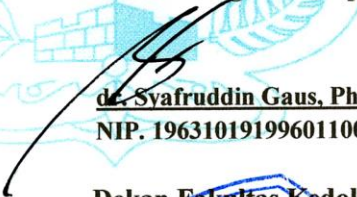
Pembimbing Utama


dr. Alamsyah Ambo Ala, Sp.An-KMN
NIP. 1968092720010121003

Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


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

Pembimbing Pendamping


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

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Prof. Dr. dr. Haefan Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001

KATA PENGANTAR

Segala puji dan perasaan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas limpahan Rahmat dan Karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya ilmiah akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Karya tulis ilmiah ini tidak mungkin dapat terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak, karena itu pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada pihak-pihak yang telah membimbing, memberi dorongan motivasi dan memberikan bantuan moril dan materiil. Mereka yang berjasa tersebut, dengan ungkapan takzim dan rasa hormat penulis kepadanya adalah :

1. Prof. Dr. Dwia Aries Tina P., MA, selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes, selaku Wakil Dekan Bidang Akademik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. dr. Alamsyah Ambo Ala, Sp.An-KMN selaku pembimbing utama, dr. Syafruddin Gaus, Ph.D, Sp.An-KMN-KNA selaku pembimbing pendamping, dan dr. Andi Alfian Zainuddin, MS selaku pembimbing statistik atas kesabaran dan ketekunan dalam menyediakan waktu untuk menerima konsultasi peneliti.
5. Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-KMN-KAO, Dr. dr. Andi Muh. Takdir Musba, Sp.An-KMN-FIPM, dr. Charles W. Tan, Sp.An-KMN selaku

tim penguji yang telah memberikan arahan dan masukan yang bersifat membangun untuk penyempurnaan penulisan.

6. Kepada kedua orang tua saya tercinta Ayah dr. Idham Darise, Ibu Fatma Tutupo, kakak Deviyanti Darise, ST, Lettu Kes dr. Delvin Darise yang telah memberikan dukungan dalam segala hal sehingga saya bisa mencapai tahap sekarang ini.
7. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan seluruh direktur Rumah Sakit afiliasi dan satelit yang telah memberi segala fasilitas dalam melakukan praktek anestesi, terapi intensif dan manajemen nyeri.
8. Semua teman sejawat PPDS-1 Bagian Ilmu Anestesi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
9. Seluruh staf karyawan/karyawati Departemen Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS, rasa hormat dan terima kasih penulis haturkan atas bantuan yang telah diberikan selama ini.
10. 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, 4 Januari 2022



Sukriyah Ambarwati Darise

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sukriyah Ambarwati Darise

No. Pokok : C113216202

Program Studi : Anestesiologi dan Terapi Intensif

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul “Perbandingan Pemberian Preventif Analgesia Antara Ibuprofen 400 mg, 800 mg Kombinasi Dexamethasone 10 mg intravena dengan Ibuprofen 800 mg Terhadap Kadar Interleukin 6 dan Intensitas Nyeri Pada Pasien Pascabedah Dekompresi dan Stabilisasi Posterior Tulang Belakang” adalah karya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa Sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Januari 2022

Yang Menyatakan



Sukriyah Ambarwati Darise

ABSTRAK

SUKRIYAH AMBARWATI DARISE. *Pemberian Preventif Analgesia Ibuprofen Kombinasi Dexamethason Intravena terhadap Kadar Interleukin 6 dan Intensitas Nyeri pada Pasien dengan Dekompresi Bedah dan Prosedur Stabilisasi Vertebra Posterior. Studi Terkendali Secara Acak* (dibimbing oleh Alamsyah Ambo Ala dan Syafruddin Gaus).

Penelitian ini bertujuan membuktikan manfaat pemberian preventif ibuprofen kombinasi deksametasone 10 mg, ibuprofen 800 mg kombinasi deksametasone 10, dan ibuprofen 800 mg dapat menurunkan intensitas nyeri dan berperan dalam penurunan kadar IL-6 pada pasien pascabedah dekompresi dan stabilisasi posterior.

Penelitian ini merupakan penelitian *double blind randomized experimental clinical trial* yang dilakukan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo selama Juli--September 2021 pada pasien yang akan menjalani prosedur bedah dekompresi dan stabilisasi posterior dengan anestesi umum.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna NRS diam dan gerak antara kelompok masing-masing ibuprofen 400 mg kombinasi deksametasone 10 mg ($p < 0,05$), ibuprofen 800 mg kombinasi deksametasone 10 mg ($p < 0,05$) dan tidak ditemukan perbedaan bermakna NRS diam dan gerak kelompok ibuprofen 800 mg ($p < 0,05$). Ditemukan perbedaan bermakna secara statistik pada 2 jam pascabedah -24 jam pascabedah kelompok ibuprofen 400 mg kombinasi deksametasone 10 mg ($p < 0,05$). Terdapat perubahan yang bermakna perubahan kadar IL-6 prabedah 24 jam pascabedah dan IL-6 2 jam pascabedah -24 jam pascabedah antarkelompok ibuprofen 400 mg kombinasi deksametasone 10 mg dan kelompok ibuprofen 800 mg kombinasi deksametasone 10 mg ($p > 0,05$). Terdapat penurunan bermakna kadar IL-6 dari pengukuran IL-6 prabedah IL-6 2 jam pascabedah -24 jam pascabedah pada semua kelompok ($p < 0,05$). Penggunaan preemtif ibuprofen 800 mg kombinasi deksametasone 10 mg intravena menurunkan penggunaan opioid sebanyak 49% ($p < 0,05$) dibandingkan kelompok ibuprofen 800 mg, dan menurunkan kebutuhan opioid 12% dibandingkan kelompok ibuprofen 400 mg kombinasi deksametasone 10 mg ($p < 0,05$).

Kata kunci: ibuprofen, deksametasone, interleukin 6, dekompresi dan stabilisasi posterior, intensitas nyeri



ABSTRACT

SUKRIYAH AMBARWATI DARISE. *Allotment of Preventive Analgesia Intravenous Ibuprofen and Dexamethasone Intravena Combination on Interleukin 6 Level and Pain Intensity in Patients with Surgical Decompression and Posterior Vertebral Stabilization Procedure: A Randomized Controlled Study (Supervised by Alamsyah Ambo Ala and Syafruddin Gaus)*

This study aims to prove the benefit of allotment of prophylactic ibuprofen with a combination of 10 mg dexamethasone, ibuprofen 800 mg a combination of dexamethasone 10, and ibuprofen 800 mg can reduce pain intensity and play a role in reducing IL-6 levels in postoperative decompression and posterior stabilization patients..

This study was a double-blind randomized experimental study experimental clinical trial conducted at RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo during July-September 2021 in patients who underwent surgical decompression and posterior stabilization procedures under general anesthesia.

The results of this study show that there is a significant difference in the stationary and mobile NRS between each group of ibuprofen 400 mg with a combination of 10 mg dexamethasone ($p < 0.05$), ibuprofen 800 mg with a combination of 10 mg dexamethasone ($p < 0.05$) and no significant difference is found for the silent NRS. and the movement of the ibuprofen group is 800 mg ($p < 0.05$). There is a statistically significant difference between 2 hours postoperatively -24 hours postoperatively in the ibuprofen 400 mg combination with 10 mg dexamethasone ($p < 0.05$). There is a significant change in IL-6 levels preoperatively 24 hours postoperatively and IL-6 2 hours postoperatively -24 hours postoperatively between the ibuprofen 400 mg group with 10 mg dexamethasone combination and the 800 mg ibuprofen group with 10 mg dexamethasone combination ($P > 0.05$). There is a significant decrease in levels. IL-6 and preoperative IL-6 measurements of IL-6 2 hours postoperatively -24 hours postoperatively in all groups ($p < 0.05$). Preemptive use of ibuprofen 800 mg in combination with dexamethasone 10 mg intravenously reduces opioid use by 49% ($P < 0.05$) compared to the ibuprofen group with 800 mg, and decreases opioid requirements by 12% compared to the ibuprofen group with 400 mg in combination with dexamethasone 10 mg ($p < 0.05$).

Keywords: ibuprofen, dexamethasone, intreleukin 6, decompression and posterio stabilization, pain intensity



DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
PERNYATAAN KEASLIAN	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR GRAFIK	xi
DAFTAR TABEL	xii
PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Hipotesa.....	4
1.5. Manfaat Penelitian.....	5
TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Nyeri Pascabedah	6
2.2. Plastisitas Susunan Saraf.....	8
2.3. Sensitisasi Perifer	9
2.4. Sensitisasi Sentral.....	10
2.5. Obat Antiinflamasi Non Steroid.....	11
2.6. Ibuprofen	12
2.6.1 Struktur Kimia	12
2.6.2 Farmakokinetik	13
2.6.3 Farmakodinamik	13
2.6.4 Penggunaan dan Dosis	14
2.6.5 Efek Samping dan Kontraindikasi	14
2.7. Dexamethasone	16
2.8. Interleukin 6	19
2.9. Laminektomi dan Fusi Vertebrae	22

2.10. Preventif Analgesia.....	24
2.11. <i>Numeric Rating Scale</i>	26
2.12. <i>Patient Controlled Analgesia</i>	27
KERANGKA TEORI	29
KERANGKA KONSEP	30
METODOLOGI PENELITIAN	31
5.1. Desain Penelitian	31
5.2. Tempat dan Waktu Penelitian	31
5.3. Populasi	31
5.4. Perkiraan Besaran Sampel	31
5.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	32
5.5.1. Kriteria inklusi.....	32
5.5.2. Kriteria eksklusi	32
5.5.3. Kriteria <i>drop out</i>	32
5.6. Ijin Penelitian dan Rekomendasi Persetujuan Etik.....	33
5.7. Metode Kerja	33
5.7.1. Alokasi Sampel.....	33
5.7.2. Cara penelitian.....	33
5.8. Alat dan Bahan	35
5.8.1. Alat	35
5.8.2. Bahan	35
5.9. Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel	35
5.9.1. Jenis Variable	35
5.9.2. Peran dan Fungsi Variable.....	35
5.10. Definisi Operasional	36
5.11. Kriteria Objektif	37
5.12. Pengolaan dan Analisa Data	38
5.13. Jadwal Penelitian	38
5.14. Personalia Penelitian.....	39
5.15. Alur Penelitian	40
HASIL PENELITIAN	41

6.1. Karakteristik Sampel	41
6.2. Skala Nyeri NRS	41
6.3. Interleukin 6	44
6.4. Perbandingan Opioid dan Efek Samping	47
PEMBAHASAN	50
7.1. Karakteristik Sampel	50
7.2. Skor Nyeri dan Opioid Pascabedah.....	50
7.3. Kadar Interleukin 6	52
7.4. Efek Samping	53
KESIMPULAN DAN SARAN	55
8.1. Kesimpulan	55
8.2. Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Lintasan nyeri : transduksi, konduksi, transmisi, modulasi dan persepsi	8
Gambar 2. Sensitisasi Perifer	9
Gambar 3. Sensitisasi Sentral	10
Gambar 4. Rumus Bangun Ibuprofen.....	13
Gambar 5. Fusi Vertebrae.....	23
Gambar 6. Perbandingan derajat nyeri akut berdasarkan jenis operasi.....	24
Gambar 7. Analgesia preventif.....	25
Gambar 8. Numeric <i>Rating Scale</i>	26

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Perbandingan NRS diam antara kelompok A, B, C	43
Grafik 2. Perbandingan NRS gerak antara kelompok A, B, dan C.....	44
Grafik 3. Perbandingan Kadar Interleukin 6 antara kelompok A, B, dan C	45
Grafik 4. Perbandingan Total Penggunaan Opioid antara kelompok A, B, dan C	48

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Pedoman Pemberian PCA IV	28
Tabel 2. Karakteristik sampel.....	41
Tabel 3. Perbandingan NRS diam antara kelompok A, B, dan C	42
Tabel 4. Perbandingan NRS berdasarkan waktu pengukuran antara 2 kelompok.....	42
Tabel 5. Perbandingan kadar IL-6 berdasarkan waktu pengukuran antara kelompok A, B, dan C.....	44
Tabel 6. Perbandingan kadar IL-6 berdasarkan waktu pengukuran antara 2 kelompok .	44
Tabel 7. Perbandingan perubahan kadar IL-6 antar kelompok	46
Tabel 8. Perbandingan perubahan kadar IL-6 pada masing-masing kelompok	47
Tabel 9. Perbandingan kebutuhan opioid antara kelompok	47
Tabel 10. Perbandingan kebutuhan opioid antara 2 kelompok	48
Tabel 11. Perbandingan efek samping antara kelompok.....	48

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Cidera tulang belakang merupakan salah satu kondisi kelainan neurologis yang melemahkan social ekonomi pada setiap individu akibat biaya perawatan kesehatan. Menurut *National Spinal Cord Injury Statistical Center* di Amerika Utara setiap tahun terdapat 12.500 kasus baru yang 90% akibat kasus trauma. Sedangkan di Jepang 41% terjadi trauma medulla spinalis akibat terjatuh. Data dari WHO pada tahun 2013, terdapat >250.000 orang yang mengalami trauma medulla spinalis setiap tahunnya dan 90% nya merupakan kasus traumatik. Pada tahun 2018, estimasi prevalensi ini meningkat 2 kali lipat. Sekitar 55% terjadi di daerah servikal, 15% di daerah torakal, 15% di torakolumbal, dan 15% di lumbosakral. Salah satu penanganan untuk trauma medulla spinalis dilakukan operasi. Operasi tulang belakang adalah salah satu prosedur ortopedi yang menyebabkan nyeri akut pasca bedah yang bisa menjadi nyeri kronik apabila tidak dikelola dengan baik.^{1,2,5}

Nyeri merupakan salah satu pengalaman yang tidak menyenangkan pada terutama dialami pada pasien pascabedah. Nyeri pascabedah pada pasien yang menjadi dekompresi dan stabilisasi posterior tulang belakang akut dengan derajat nyeri sedang hingga berat. Apabila nyeri tidak dikelola dengan baik akan menyebabkan hiperalgesia serta nyeri persisten pascabedah dan risiko berkembang menjadi nyeri kronik. Nyeri pascabedah tetap menjadi masalah utama dimana jika penatalaksanaan tidak adekuat dapat menyebabkan efek samping, menghambat proses pemulihan, memperpanjang lama perawatan, meningkatkan biaya perawatan, menurunkan tingkat kepuasan pasien atas tindakan pembedahan, perubahan sistem kekebalan tubuh, gangguan rehabilitasi, gangguan kualitas hidup.^{3,5,6}

Trauma pembedahan akan menyebabkan terjadinya respon inflamasi. Interleukin 6 (IL-6) merupakan salah satu mediator inflamasi awal pada fase akut pascabedah. Sitokin merupakan mediator yang berperan dalam respon inflamsi jika

terjadi kerusakan. Apabila terjadi peningkatan secara berlebihan menyebabkan dampak peningkatan morbiditas dan mortalitas pasien pembedahan.^{7,8,12}

Analgesia preventif yang mencakup terapi analgesia multimodal sebelum dan paska operasi bertujuan menurunkan nyeri paska operasi dan dapat mengurangi konsumsi analgesia pascabedah. Penggunaan obat-obat dan teknik anestesi yang bekerja pada proses sensitisasi sentral dan perifer dalam konsep preventif multimodal analgesia menjadi pedoman penanganan nyeri paska operasi saat ini. Penanganan multimodal analgesia dapat dilakukan berdasarkan intensitas nyeri yang mungkin timbul akibat pembedahan, yang dibagi berdasarkan intensitas ringan, sedang, dan berat. Salah satu obat yang dapat digunakan sebagai preemptif analgesia yaitu dexamethasone dan ibuprofen intravena. Ibuprofen (*isobutylphenylpropanoic acid*) adalah turunan OAINS dari asam propionat yang digunakan sebagai antipiretik, anti-inflamasi, dan analgesia. Bekerja menghambat enzim COX-1 dan COX-2 dalam mengkonversi asam arakhidonat menjadi prostaglandin yang termasuk juga didalamnya tromboksan dan prostasiklin dengan perbandingan 2,5:1 Dexamethasone adalah derivat fluorinasi dari prednisolone dan merupakan suatu isomer dari betamethasone. Memiliki potensi antiinflamasi 25 kali dari kortisol.^{3,6,11,17}

Beberapa tahun belakangan ini, banyak dilakukan penelitian mengenai pemberian preemptif ibuprofen ataupun dexamethasone untuk berbagai jenis operasi. Penelitian multisenter, secara acak, tersamar ganda dan kontrol plasebo dengan menggunakan ibuprofen 800 mg intravena setiap 6 jam dalam penatalaksanaan nyeri pascabedah pada beberapa jenis operasi oleh Southworth dkk pada tahun 2009 (operasi ortopedik, abdominal, dan ginekologik) dan Kroll dkk pada tahun 2012 (operasi histerektomi) ibuprofen 800 mg menurunkan nilai intensitas nyeri dan penggunaan opioid morfin 19%, Liu dkk tahun 2019 (operasi ginekologi) ibuprofen 800 mg intravena menurunkan intensitas nyeri dan penggunaan opioid pasca bedah.^{28,46,49}

Penelitian oleh Gildasio dkk, 2011, menunjukkan pemberian dosis tunggal dexamethasone >0,1 mg/kgBB efektif dalam multimodal analgesia untuk

mengurangi nyeri pasca pembedahan dan total kebutuhan opioid dan Takdir M dkk pada 2015, pemberian dosis tunggal dexamethasone 8 mg perioperatif tidak menghasilkan perubahan signifikan dari kadar IL-6 dan IL-10 dalam 24 jam pasca operasi namun menurunkan intensitas nyeri dan kebutuhan opioid dibandingkan kelompok kontrol. Hal yang berbeda didapatkan oleh Nielsen dkk, 2015, menunjukkan bahwa penggunaan preemtif dexamethasone 16 mg intravena kombinasi paracetamol 1 gr oral dan ibuprofen 400 mg oral menurunkan nilai VAS gerak pascabedah selama 24 jam secara signifikan dibandingkan placebo namun tidak ada efek signifikan terhadap nilai vas diam dan penggunaan opioid morfin.^{3,7,11}

Hal tersebut di atas menunjukkan bahwa masih ada perdebatan mengenai manfaat pemberian preemtif dexamethasone ataupun ibuprofen untuk penanganan nyeri pascabedah sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan manfaat pemberian preemtif ibuprofen 400 mg kombinasi deksametasone 10 mg, ibuprofen 800 mg kombinasi deksametasone 10 dan ibuprofen 800 mg dapat menurunkan intensitas nyeri dan berperan dalam penurunan kadar IL-6 pada pasien pasca bedah dekompresi dan stabilisasi posterior.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Dari latar belakang masalah tersebut diatas dapat disusun suatu rumusan masalah yaitu : Apakah pemberian preempif analgesia pemberian ibuprofen 400 mg kombinasi deksametasone 10 mg, ibuprofen 800 mg kombinasi deksametasone 10 dan ibuprofen 800 mg dapat menurunkan intensitas nyeri dan berperan dalam penurunan kadar IL-6 pada pasien pasca bedah dekompresi dan stabilisasi posterior?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Tujuan Umum

Menilai adanya perbedaan perubahan kadar IL-6 dan intensitas nyeri pada pemberian pemberian ibuprofen 400 mg kombinasi deksametasone 10 mg, ibuprofen 800 mg kombinasi deksametasone 10 dan ibuprofen 800 mg pada pasien pasca bedah dekompresi dan stabilisasi posterior?

2. Tujuan Khusus

- a. Membandingkan kadar IL-6 paska bedah dekompresi dan stabilisasi posterior pada kelompok yang mendapatkan pemberian ibuprofen 400 mg kombinasi deksametasone 10 mg, ibuprofen 800 mg kombinasi deksametasone 10 dan ibuprofen 800 mg
- b. Membandingkan skor NRS selama 24 jam pascabedah dekompresi dan stabilisasi posterior pada kelompok yang mendapatkan pemberian ibuprofen 400 mg kombinasi deksametasone 10 mg, ibuprofen 800 mg kombinasi deksametasone 10 dan ibuprofen 800 mg dengan
- c. Membandingkan total kebutuhan opioid selama 24 jam paska operasi dekompresi dan stabilisasi posterior pada kelompok yang yang mendapatkan pemberian ibuprofen 400 mg kombinasi deksametasone 10 mg, ibuprofen 800 mg kombinasi deksametasone 10 dan ibuprofen 800 mg.

1.3 HIPOTESIS PENELITIAN

1. Kadar IL-6 pada kelompok ibuprofen 800 mg kombinasi dexametasne 10 mg lebih rendah dibanding kelompok yang mendapatkan ibuprofen 400 mg kombinasi dexamethasone 10 mg dan ibuprofen 800 mg.
2. Skor NRS pada kelompok ibuprofen 800 mg kombinasi dexametasne 10 mg lebih rendah dibanding kelompok yang mendapatkan ibuprofen 400 mg kombinasi dexamethasone 10 mg dan ibuprofen 800 mg.
3. Total kebutuhan opioid pada kelompok ibuprofen 800 mg kombinasi dexamethasone 10 mg lebih rendah dibanding dengan kelompok yang mendapatkan ibuprofen 400 mg kombinasi dexamethasone 10 mg dan ibuprofen 800 mg.

1.5 MANFAAT PENELITIAN

Manfaat dari penelitian ini adalah :

1. Memberikan informasi ilmiah tentang pengaruh pemberian ibuprofen intravena kombinasi dexamethasone terhadap kadar IL-6 serta pengelolaan nyeri paska operasi.
2. Hasil penelitian dapat digunakan sebagai bahan acuan untuk pemilihan alternative preventif analgesia.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan hasil yang dapat diaplikasikan secara klinis.
4. Dapat digunakan sebagai referensi untuk penelitian lebih lanjut.
5. Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan terutama ilmu anestesi.
6. Sebagai sumber informasi dan bahan referensi bagi penelitian selanjutnya

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. NYERI PASCABEDAH

International Association for Study of Pain (IASP), mendefinisikan nyeri sebagai suatu pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang secara tipikal disebabkan oleh, atau menyerupai, kerusakan jaringan aktual atau potensial. Nyeri juga dapat dibedakan atas dua komponen utama, yaitu komponen emosional (psikogenik) dan sensorik (fisik). Nyeri juga dapat divariasikan berdasarkan: waktu dan lamanya berlangsung (transien, intermiten, atau persisten), intensitas (ringan, sedang dan berat), kualitas (tajam, tumpul, dan terbakar), penjarannya (superfisial, dalam, lokal atau difus). Di samping itu nyeri pada umumnya memiliki komponen kognitif dan emosional yang digambarkan sebagai penderitaan. Selain itu nyeri juga dihubungkan dengan refleks motorik menghindar dan gangguan otonom yang disebut sebagai pengalaman nyeri.^{5,25,31}

Selama pembedahan berlangsung terjadi kerusakan jaringan tubuh yang menghasilkan suatu stimulus noksius. Selanjutnya saat pascabedah, terjadi respon inflamasi pada jaringan tersebut yang bertanggung jawab terhadap munculnya stimulus noksius. Kedua proses yang terjadi ini, selama dan pascabedah akan mengakibatkan sensitisasi susunan saraf sensorik. Pada tingkat perifer, terjadi penurunan nilai ambang reseptor nyeri (nosiseptor), sedangkan pada tingkat sentral terjadi peningkatan eksitabilitas neuron spinal yang terlihat dalam transmisi nyeri.^{17,19,20}

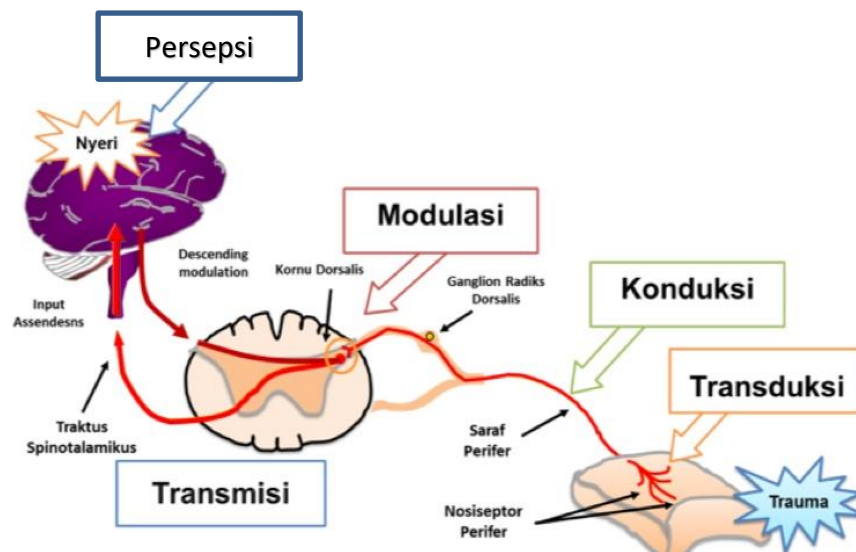
Perubahan sensitisasi yang terjadi pada tingkat perifer dan sentral ini memberikan gejala khas pada nyeri pascabedah. Ditandai dengan gejala hiperalgesia (suatu stimulus noksius lemah yang normal menyebabkan nyeri, saat ini dirasakan sangat nyeri) dan gejala *allodinia* (suatu stimulus lemah yang normal tidak menyebabkan nyeri kini terasa nyeri) serta *prolonged pain* (nyeri menetap walaupun stimulus sudah dihentikan).^{17,19,20,25}

Nyeri pascabedah merupakan prototipe dari nyeri akut. Antara kerusakan jaringan (sumber rangsang nyeri) sampai dirasakan sebagai persepsi, terdapat suatu rangkaian proses elektrofisiologis yang disebut nosisepsi. Terdapat 5 proses yang terjadi pada nosisepsi :^{20,31}

1. Proses transduksi, merupakan proses pengubahan rangsang nyeri menjadi suatu aktifitas listrik yang akan diterima di ujung saraf. Rangsang ini dapat berupa rangsang fisik (tekanan), suhu, atau kimia. Segera setelah terjadi kerusakan jaringan, ujung saraf sensorik seketika terpapar oleh sejumlah produk kerusakan sel dan mediator inflamasi yang memicu aktivitas nosiseptif. *Inflammatory soup* ini mencakup prostaglandin, proton, serotonin, histamin, bradikinin, purin, sitokin, *eicosanoids*, dan neuropeptida yang bekerja pada reseptor spesifik pada saraf sensorik dan juga memiliki interaksi yang penting. Awal kerusakan dan inflamasi menyebabkan serabut C dan A- δ mengalami perubahan yang disebut *sensitisasi*, peningkatan aktivitas nosiseptor yang normalnya dan perubahan aktivitas *ion channels* dan reseptor membrane. Proses transduksi ini dapat dihambat oleh NSAID.
2. Proses konduksi, merupakan penyaluran aksi potensial dari ujung nosisepsi perifer melalui serabut saraf bermielin dan tidak bermielin hingga ujung presinaptik. Ujung presinaptik kemudian berhadapan dengan interneuron dan second order neuron. Interneuron dapat memfasilitasi atau menghambat transmisi sinyal ke second order neuron. Proses ini dapat dihambat oleh anestesi lokal.
3. Proses transmisi, merupakan penyaluran isyarat listrik yang terjadi pada proses transduksi melalui serabut A- δ bermielin dan serabut C tak bermielin dari perifer ke medulla spinalis. Proses ini dapat dihambat oleh obat anestetik lokal.
4. Proses modulasi adalah proses interaksi antara sistem analgetik endogen yang dihasilkan oleh tubuh dengan isyarat nyeri yang masuk di medulla spinalis. Analgetik endogen (enkefalin, endorfin, serotonin) dapat menahan impuls nyeri pada kornu posterior medulla spinalis. Kornu posterior sebagai pintu dapat terbuka dan tertutup untuk menyalurkan impuls nyeri untuk analgesik endogen tersebut. Terdapat 3 sistem yang berperan pada proses ini yaitu *opioid*, *noradrenergic* dan *serotonergik*. Aktivasi dari sistem ini akan meningkatkan

modulasi inhibisi pada daerah kornu dorsalis terutama sistem opioid yang akan menghambat transmisi nosisepsi. Pada proses inilah opioid memegang peranan penting dalam penanganan nyeri pasca bedah.

5. 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.



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

Dikutip dari: Tanra AH, Rehatta NM, Musba MT. Lintasan nyeri. Dalam: Penatalaksanaan nyeri. Edisi 1. Makassar: Bagian ilmu anestesi perawatan intensif dan manajemen nyeri fakultas kedokteran universitas hasanuddin.2013;2-10.

2.2 Plastisitas Susunan Saraf

Dalam keadaan normal maka rangsang kuat akan dirasakan sebagai nyeri, sebaliknya rangsang lemah dirasakan sebagai bukan nyeri. Rangsang kuat akan dihantarkan oleh serabut kecil yaitu $A-\delta$ yang bermielin atau serabut C yang tidak bermielin. Sedangkan rangsang lemah dihantarkan oleh serabut besar yaitu serabut $A-\beta$ yang bermielin.^{19,20,31}

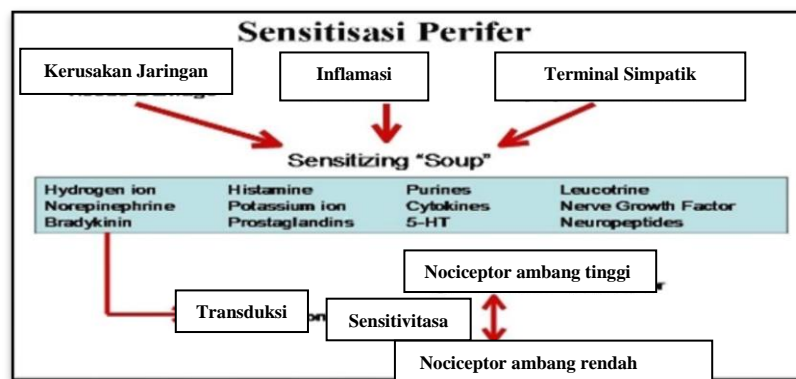
Akan tetapi bila ada kerusakan jaringan atau proses inflamasi, rangsang lemah pada daerah perlukaan, yang dalam keadaan normal tidak menimbulkan nyeri sekarang menjadi nyeri, keadaan ini disebut *allodinia* (hiperalgesia primer). Selain itu rangsang kuat pada daerah sekitar luka yang tampak normal, dirasakan sebagai

nyeri yang lebih hebat dan berlangsung lebih lama walaupun rangsangan sudah dihentikan, keadaan ini disebut sebagai hiperalgesia sekunder.^{21,23,24}

2.3 Sensitisasi Perifer

Kerusakan jaringan akan menyebabkan dilepaskannya sejumlah substansi nyeri berupa ion kalium (K^+), hidrogen (H^+), serotonin, bradikinin, histamin, prostaglandin dan lain-lain. Substansi nyeri ini akan merangsang dilepaskannya substansi P dari ujung serabut A- δ dan serabut C yang disebut sebagai nosiseptor. Antara substansi nyeri dengan nosiseptor terjadi reaksi positif *feedback* artinya makin banyak nosiseptor yang dibangkitkan, diikuti peningkatan sensitivitas nosiseptor itu.^{20,21}

Peningkatan jumlah maupun peningkatan sensitivitas nosiseptor ini menyebabkan proses transduksi makin meningkat pula. Meningkatnya proses transduksi menyebabkan terjadinya hiperalgesia primer pada daerah kerusakan jaringan. Selain itu terlepasnya substansi nyeri juga akan mensensitasi nosiseptor disekitarnya, yang akan menyebabkan terjadinya hiperalgesia sekunder.^{17,19,23}



Gambar 2. Sensitisasi Perifer.

Dikutip dan dimodifikasi 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.

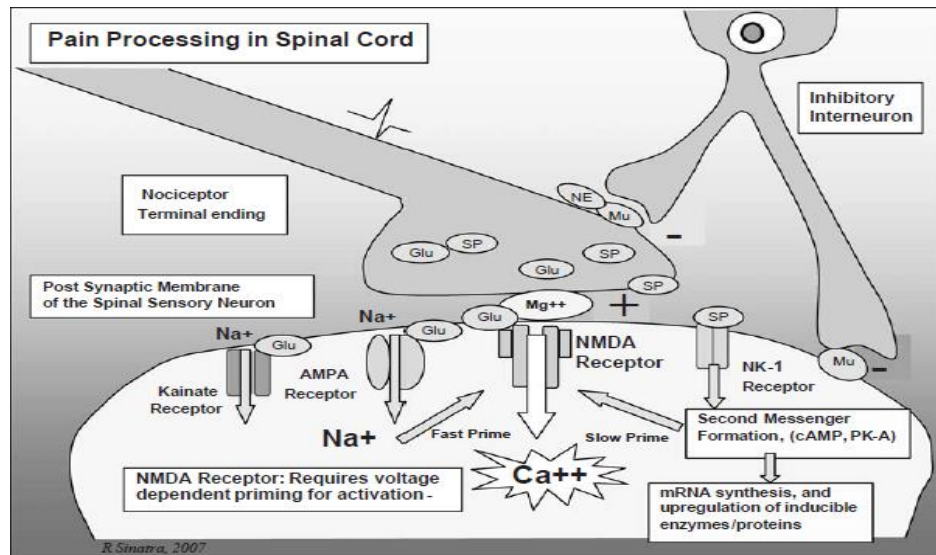
Kerusakan jaringan khususnya jaringan lemak akan menyebabkan terlepasnya asam arakhidonat, yang dengan bantuan enzim siklooksigenase (COX), akan diubah menjadi prostaglandin, yang merupakan salah satu substansi nyeri. OAINS pada umumnya merupakan antagonis enzim COX. Dengan cara menghambat

pembentukan prostaglandin inilah, suatu OAINS menekan proses sensitasi perifer, menekan proses transduksi yang akhirnya dapat mengurangi rasa nyeri.^{20,22}

2.4 Sensitisasi Sentral

Suatu impuls nyeri dari perifer ke kornu posterior menyebabkan sensitisasi sentral. Impuls nyeri yang berkepanjangan di kornu posterior akan menyebabkan depolarisasi yang berkepanjangan (hiperdepolarisasi), dan inilah yang menyebabkan hipersensitifitas kornu posterior yang kemudian disebut sebagai sensitisasi sentral. Bila terjadi sensitisasi sentral maka suatu rangsang lemah yang dihantarkan oleh serabut saraf A- β dapat menimbulkan nyeri, yang disebut sebagai *allodinia*.^{25,28}

Hiperpolarisasi terjadi akibat aktivasi dari reseptor *N methyl-D-Aspartic Acid* (NMDA) oleh transmitter glutamat. Bila terjadi aktivasi dari reseptor NMDA ini maka ion natrium (Na^+) dan kalsium (Ca^{2+}) akan influks yang merupakan awal dari depolarisasi. Hiperpolarisasi ini dapat ditekan dengan opiod, karena opiod adalah antagonis dari reseptor NMDA.^{17,19,21}



Gambar 3. Sensitisasi Sentral

Dikutip dan dimodifikasi 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.

2.5 OBAT ANTIINFLAMASI NON STEROID (OAINS)

Obat antiinflamasi non steroid merupakan obat dengan mekanisme kerja utama menghambat sintesis dari prostanoïd, 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 prostanoïd, prostaglandin G₂ (PGG₂) dan PGH₂ dari asam arakidonat. 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.^{19,20}

Selain menimbulkan efek terapi yang sama, OAINS juga memiliki efek samping serupa, karena didasari oleh hambatan pada sistem 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. Dua mekanisme terjadinya iritasi lambung ialah iritasi yang bersifat lokal yang menimbulkan difusi kembali asam lambung ke mukosa 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 mukus usus halus yang bersifat sitoprotektif. Efek samping lain ialah gangguan fungsi trombosit akibat penghambatan biosintesis tromboksan A₂ (TXA₂) dengan akibat perpanjangan waktu perdarahan.^{20,21,23}

OAINS ini termasuk non selektif menghambat enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2) yang memicu asam arakidonat untuk mensintesis pro inflamatori PGE₂, namun mempunyai efek samping akibat kurangnya prostaglandin di lambung menimbulkan iritasi dan ulserasi. *Siklooksigenase* adalah hemoprotein yang terikat membran, fungsi ganda dan intraselular yang mengadakan katalis bioksigenasi asam arakidonat menjadi prostaglandin G₂ dan direduksi jadi prostaglandin H₂, jadi memacu jalur prostanoïd dari kaskade asam arakidonat. Transformasi prostaglandin H₂ 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 I₂ atau *prostacyclin*), kontraksi otot polos, kelahiran dan agregasi trombosit. Enzim siklooksigenase terdapat dalam 2 isoform disebut COX-1 dan COX-2.^{20,21,35}

COX-1 bertanggung jawab terhadap produksi prostaglandin yang diperlukan untuk hemostasis normal, fungsi lambung dan ginjal. COX-2 akan menghindari terjadinya efek toksik terhadap sintesa prostaglandin di lambung, sintesa prostasiklin endotelial (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-A pada COX-1 tidak dihambat sama sekali, sehingga tidak punya daya anti trombotik yang diperlukan pada penderita dengan venous trombosis jantung.^{2,35,39}

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), *diarylsubstituted pyrazoles* (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.^{35,39}

2.6 IBUPROFEN

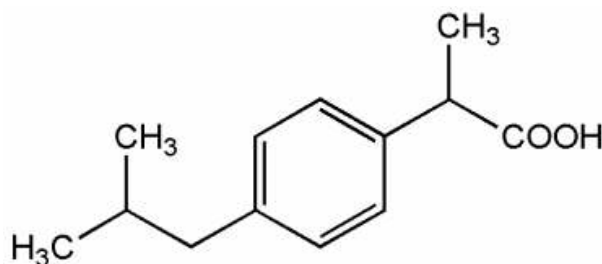
Ibuprofen adalah salah satu golongan dari obat AINS yang sudah sangat dikenal dan telah digunakan sejak lama. Ibuprofen merupakan turunan dari asam propionate dengan rumus molekul C₁₃H₁₈O₂. Ibuprofen oral telah disetujui penggunaannya di Amerika Serikat sejak 40 tahun yang lalu dan telah menjadi obat bebas lebih dari 30 tahun. Pada tahun 2009 ibuprofen intravena pertama sekali disetujui untuk digunakan sebagai manajemen nyeri ringan sampai sedang, nyeri

sedang sampai berat yang dikombinasikan dengan golongan narkotika dan sebagai antipiretik pada orang dewasa.^{26,28}

Mempunyai efek analgesi, anti inflamasi dan antipiretik. Ibuprofen menghambat aktivasi siklo-oksigenasi I dan II, menghasilkan penurunan pembentukan precursor prostaglandin dan tromboksan. Sintesis prostaglandin menurun oleh prostaglandin sintase, efek fisiologis dari ibuprofen. Ibuprofen menyebabkan penurunan pembentukan sintesis tromboksan A2. Tidak larut dalam air, mudah larut dalam etanol, methanol, aseton dan kloroform, sukar larut dalam etil asetat.^{29,30}

2.6.1 Struktur Kimia

Nama kimia ibuprofen adalah asam 2-(4-isobutil-fenil)-propionat dengan berat molekul 206.29 g/mol dan rumus molekul C₁₃H₁₈O₂. Ibuprofen seperti turunan 2-arylpropionat lainnya (termasuk ketoprofen, flurbiprofen, naproxen, dll), berisi stereosenter di posisi- α dari propionat. Dengan demikian, ada dua kemungkinan enansiomer ibuprofen, dengan potensi efek biologis yang berbeda dan metabolisme untuk masing-masing enansiomer. S-ibuprofen dan dexibuprofen adalah bentuk aktif baik secara in vitro dan in vivo.^{38,40,41}



Gambar 4. Rumus bangun ibuprofen.

Dikutip dari Rabia B, Nouscheen A. An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen. Oman Medical Journals. 2010; 25(3):155-61.

2.6.2 Farmakokinetik

Ibuprofen intravena mengandung campuran rasemik dari [-]R- and [+]S-isomer, dengan [+]S-isomer yang bertanggung jawab atas aktifitas dari obat yaitu inhibisi COX. Ibuprofen sangat terikat dengan protein plasma (>99 %

berikatan pada 20 µg/ml) dan memiliki volume distribusi yang sangat variable tergantung kepada umur dan kesehatan pasien. Jalur eliminasi utama ibuprofen adalah konjugasi glukoronida diikuti dengan ekskresi obat melalui ginjal. Pemberian ibuprofen intravena melalui infus minimal selama 30 menit untuk mencegah hemolisis dan plebitis. Konsentrasi plasma maksimum tercapai pada 30-60 menit, dengan mula kerja 10 menit dan waktu paruh eliminasi sekitar 6 jam. Ibuprofen dimetabolisme di hati dan diekskresikan melalui urin. Ibuprofen mempunyai efek potensiasi dengan obat-obatan seperti digoxin, lithium dan warfarin, serta efek analgetiknya akan menurun jika digunakan bersama dengan aspirin.^{39,42,43}

2.6.3 Farmakodinamik

Ibuprofen merupakan suatu turunan dari asam propionat yang, seperti obat AINS lainnya mempunyai efek analgesi, anti inflamasi dan anti piretik. Mekanisme kerja dari ibuprofen intravena tidak berbeda dengan ibuprofen oral. Ibuprofen intravena bekerja dengan menghambat enzim COX-1 dan COX-2 dalam mengkonversi asam arakhidonat menjadi prostaglandin yang termasuk juga didalamnya tromboksan dan prostasiklin. Obat AINS terbagi atas 4 kelompok dalam hal aktivitas penghambat COX-1 dan COX-2.^{44,45}

Ibuprofen menghambat enzim COX-1 dan COX-2 dengan cepat, reversibel dan kompetitif dalam mencegah produksi prostaglandin. Enzim COX-1 terutama terdapat pada mukosa lambung, parenkim ginjal dan platelet. Enzim ini penting dalam proses homeostatik seperti agregasi platelet, keutuhan mukosa gastrointestinal dan fungsi ginjal. Ibuprofen menghambat aktifitas COX-1 dan COX-2 resiko rendah untuk terjadinya perdarahan atau gangguan gastrointestinal dan ginjal, sedangkan ketorolac mempunyai perbandingan COX-1 dan COX-2 yang lebih tinggi sehingga mempunyai resiko lebih tinggi untuk terjadinya perdarahan dan gangguan gastrointestinal. Ibuprofen secara in vitro termasuk obat AINS yang kurang dari 5 kali lipat dalam selektivitas-nya terhadap COX-2.^{38,46}

2.6.4 Penggunaan dan dosis terapeutik

Ibuprofen secara umum sampai sekarang digunakan sebagai penatalaksanaan nyeri pasca bedah dan anti piretik. Penelitian mengenai efektivitas dan keamanan obat ibuprofen sebagai penatalaksanaan nyeri pasca bedah telah di publikasikan saat ini. Dosis ibuprofen intravena yang dianjurkan sebagai analgetik adalah 400 sampai 800 mg, dengan dosis maksimum 3200 mg per hari. Sedangkan sebagai antipiretik dosisnya adalah 400 mg diikuti 400 mg setiap 4 - 6 jam atau 100 sampai 200 mg setiap 4 jam. Dosis toksik ibuprofen bisa terjadi bila digunakan dengan dosis > 100 mg / KgBB, dan semakin berat berat efek toksiknya pada dosis > 400 mg/KgBB.^{46,48,49}

2.6.5 Efek samping dan kontraindikasi

Seperti dengan semua obat AINS, ibuprofen dapat menyebabkan beberapa efek samping, yaitu :^{29,47}

1. Kardiovaskular

Ibuprofen tidak menyebabkan perubahan yang bermakna pada parameter jantung dan hemodinamik. Namun hati-hati pada pasien yang mempunyai riwayat jantung.

2. Gastrointestinal

Dapat menimbulkan erosi mukosa gastrointestinal, perforasi, mual, muntah dan dispepsia.

3. Saluran pernapasan

Bronchospasme, paling sering muncul pada riwayat asma atau penyakit saluran nafas reaktif.

4. Ginjal

Menghambat pembentukan prostaglandin dengan menghambat COX-1 dan COX-2 secara equipotent. Prostaglandin yang dihambat oleh COX-1 mempertahankan fungsi ginjal secara fisiologis sehingga efek penghambatan COX-1 tidak signifikan.

5. Hematologi

Ibuprofen dapat menghambat agregasi trombosit. Ibuprofen merupakan OAINS penghambat siklooksigenasi non spesifik. Penggunaan bersama ibuprofen dengan

dosis pencegahan heparin berat molekul rendah pada pasca operasi. Peningkatan fungsi hepar dalam batas normal bersifat sementara selama terapi.

6. Sistem saraf pusat

Nyeri kepala, pusing

7. Hepatologi

Peningkatan ALT terjadi pada penggunaan dosis tinggi 2.400-3.200 mg/hari. Overdosis ibuprofen >5-10 gr ditandai dengan onset agitasi dan pingsan setelah 3-6 jam setelah dikonsumsi diikuti dengan koma, depresi napas, asidosis laktat.

Ibuprofen intravena umumnya ditoleransi dengan baik pada beberapa uji klinis mengenai efektivitas ibuprofen intravena sebagai penatalaksanaan nyeri dan demam. Secara keseluruhan efek samping yang timbul setidaknya pada 10% pasien adalah mual, perut kembung, perdarahan, muntah dan nyeri kepala. Sedangkan keluhan pusing dan retensi urine terjadi hanya pada 5% pasien. Efek samping yang timbul oleh karena penghentian pengobatan umumnya adalah rasa gatal (<1 % pasien).^{20,47}

2.7 Dexamethasone

Dexamethasone adalah derivat fluorinasi dari prednisolone dan merupakan suatu isomer dari betamethasone. Memiliki potensi antiinflamasi 25 kali dari kortisol. Efek antiinflamasi 0,75 mg setara dengan 20 mg kortisol. Potensi glukokortikoidnya sangat tinggi dan tidak mempunyai efek mineralokortikoid. Tersedia dalam sediaan oral dan parenteral. Dexamethasone sodium phosphate adalah water soluble, sehingga dapat diberikan secara parenteral.^{2,4,6}

Aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal berperan penting dalam regulasi signal oleh reseptor glukokortikoid, yang terjadi pada hampir semua sel. Signal-signal saraf, endokrin, dan *cytokine* bertemu pada level nukleus periventriculer hipotalamus untuk mengontrol sekresi *corticotropin-releasing hormone* (CRH) ke dalam sistem portal hipofise. Selanjutnya CRH menstimulasi pelepasan kortikotropin dari hipofise anterior. Kortikotropin memicu sintesis dan sekresi kortisol dari korteks adrenal. Sebagian besar kortisol yang disekresi (90%) terikat oleh globulin di dalam darah. Kortisol bebas adalah bentuk aktif dari hormone ini, dan dikonversi menjadi kortisol

oleh 11β -hidroxysteroid dehydrogenase tipe 2. Sebaliknya, 11β -hidroxysteroid dehydrogenase tipe 1 mengkonversi kortison menjadi kortisol. Interaksi antara sistem saraf, aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal, dan komponen sistem imun bawaan dan didapat berperan penting dalam regulasi inflamasi dan imunitas. *Cytokines* dan mediator-mediator inflamasi mengaktifasi reseptor nosiseptif di perifer yang aksionnya diproyeksikan ke kornu dorsalis dan bersinaps dengan traktus lemniskus dan kemudian membawa signal ini ke thalamus dan korteks somatosensoris. Aktivasi dari jalur nosiseptif ini menstimulasi aktivitas hipotalamus-hipofise-adrenal. Glukokortikoid menghambat sintesis *cytokine* dan mediator inflamasi yang selanjutnya membentuk feedback negative. Cytokine juga dapat secara langsung bekerja di otak dan mengaktifasi aksis hipotalamus-hipofise-adrenal.^{7,11,13}

Reseptor glukokortikoid adalah family protein reseptor hormone steroid. Reseptor ini mengikat kortisol dengan afinitas yang tinggi, dan ikatan ini menyebabkan disosiasi dari molecular chaperone meliputi heat-shock protein dari reseptor. Di dalam sel kortisol bekerja melalui tiga cara. Yang pertama, cortisol-glucocorticoid reseptor complex masuk ke dalam nukleus, dimana terikat sebagai homodimer pada DNA yang disebut *glucocorticoid-responsive element*. Kompleks ini kemudian merekrut baik protein koaktivator atau corepresor yang mengubah struktur kromatin, sehingga akan memfasilitasi atau menghambat transkripsi dasar RNA polymerase II. Kedua, regulasi gen glucocorticoid-responsive yang lainnya, meliputi interaksi antara *cortisol-glucocorticoid complex* dan faktor-faktor transkripsi lainnya seperti *nuclear factor- κ B* (NF- κ B). Mekanisme yang ketiga adalah glukokortikoid memberi signal melalui *membrane associated reseptors* dan *second messenger* (sehingga disebut jalur non-genomik). Bukti-bukti yang ada mengindikasikan bahwa reseptor glukokortikoid menghambat inflamasi melalui ketiga mekanisme tersebut, yaitu efek genomik langsung atau tidak langsung, dan mekanisme nongenomik.^{3,8,9}

Kerusakan jaringan, iritasi atau infeksi dapat memicu suatu inflamasi. Nyeri pasca bedah memperlihatkan gambaran klasik dari suatu nyeri inflamasi. Inflamasi dimediasi oleh substansi-substansi yang dilepaskan oleh kerusakan jaringan itu sendiri dan proses cascade inflamasi yang mengikutinya. Beberapa mediator

inflamasi secara langsung mengaktivasi primary afferent nerve fibres (C dan A δ). Sementara yang lain menstimulasi pelepasan mediator dari sel-sel imun dan proinflamasi lainnya, sehingga disebut *inflammatory soup*. Sel-sel imun ini berasal dari trauma jaringan dan bertindak sebagai sumber poten dari *growth factor* dan *cytokines*. Hal inilah yang berperan penting pada terbentuk dan menetapnya suatu hiperalgesia.^{7,33,34}

Pada beberapa tahun terakhir ini, beberapa teori telah dikembangkan mengenai efek genomik glukokortikoid. Hambatan pada inflamasi terjadi akibat penurunan stabilitas *messenger ribonucleic acid* (mRNA) untuk gen protein inflamasi seperti *vascular endothelial growth factor* dan *cyclooxygenase COX-2*. Glukokortikoid dan reseptor glukokortikoid berada pada puncak system regulator yang menghambat beberapa jalur inflamasi. Glukokortikoid dapat menghambat prostaglandin melalui tiga mekanisme: induksi dan aktivasi annexin I, induksi MAPK (mitogen activated protein kinase) phosphatase, dan penghambatan *cyclooxygenase 2*. Annexin I (juga disebut lipokortin-1) adalah protein antiinflamasi yang berinteraksi dan menghambat cytosolic phospholipase A 2α (cPLA 2α). Penghambatan cPLA 2α akan memblokir pelepasan asam arachidonat dan konversinya menjadi eicosnoid (prostaglandin, tromboxan, prostacyclin, dan leukotriene). Protein antiinflamasi yang kedua yang dipicu oleh glukokortikoid adalah MAPK phosphatase 1. Cytokine, infeksi virus dan bakteri, dan radiasi ultraviolet member sinyal inflamasi yang meaktivasi MAPK cascade. MAPK phosphatase 1 yang dipicu oleh glukokortikoid mendephosporilasi dan menginaktivasi Jun N-terminal kinase, sehingga menghambat c-Jun-mediated transcription. MAPK phosphatase 1 juga mendephosporilasi dan menginaktivasi semua anggota family protein MAPK, termasuk Jun N-terminal kinase 1 dan 2, dan p38 kinase. Sebagai konsekuensi, MAPK phosphatase 1 juga dapat menghambat aktifitas cPLA 2α dengan phosphorilasinya oleh MAPKs dan MAPK-interacting kinase.^{4,33,34}

Mekanisme yang ketiga adalah interaksi cortisol-glococorticoid receptor complex dengan NF- κ B dan menghambat aktifitas transkripsinya. Pada keadaan tidak aktif, NF- κ disekuaterasi dalam sitoplasma oleh suatu protein inhibisi yang disebut I κ B. TNF- α , interleukin-1, mikroba pathogen, infeksi virus, dan sinyal

inflamasi lainnya memicu sinyal cascade yang mengaktivasi I κ B kinase. Phosphorilasi dari I κ B menyebabkan degradasinya oleh proteasome, sehingga mengaburkan lokalisasi sinyal pada NF- κ B. Di dalam nucleus, NF- κ B berikatan dengan DNA, yang disebut NF- κ B element dan menstimulasi transkripsi cytokine, chemikine, cell-adhesion molecules, factor-faktor komplemen, dan reseptor-reseptor molekul ini. NF- κ B juga memicu transkripsi cyclooxygenase 2, suatu enzim yang penting dalam produksi prostaglandin. Penghambatan terhadap *cyclooxygenase* khususnya COX-2 isoform membuatnya hampir seperti inhibitor selektif COX-2. Pada sistem saraf pusat COX-2 terlibat dalam berkembangnya hiperalgesia, sehingga dapat diharapkan bahwa inhibisi COX-2 akan menghasilkan efek anti-hiperalgesik. Glukokortikoid juga menghambat produksi *pro-inflammatory cytokines* seperti interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF α), yang berperan besar dalam respon inflamasi pembedahan, trauma, mekanisme nyeri, dan bertanggungjawab terhadap perubahan sistemik yang dikenal sebagai respon fase akut. Pemberian glukokortikoid setelah insisi menekan pelepasan *cytokine* pro-inflamasi. Dosis glukokortikoid sangat bervariasi, dan dapat digunakan mulai dari efek yang menimbulkan stimulasi sampai supresi.^{3,4,13}

Ketidakseimbangan antara *cytokine* pro-inflamasi dan anti inflamasi menentukan perkembangan respon stress terhadap pembedahan. Terdapat banyak penelitian yang menyelidiki peran IL-6 pada timbulnya nyeri, De leo dkk., mereview bahwa IL-6 berhubungan dengan timbulnya nyeri dan pemberian anti-IL-6 antibodi secara intratekal dapat melemahkan reaksi ini. Netralisasi IL-6 atau perubahan pada jalur IL-6 akan merubah persepsi nyeri. IL-6 menginduksi nyeri dengan melepaskan COX dan asam arachidonat. Onset glukokortikoid dalam mempengaruhi sintesis protein memerlukan waktu sekitar 2 jam, sehingga untuk mendapatkan efek anti-inflamasi dan penurunan nyeri kelihatannya diperlukan pemberian glukokortikoid pada periode preoperatif. Gildasio dkk, dalam penelitian pemberian dosis tunggal dexametason perioperatif dengan kelompok <0,1 mg/kgBB, 0,11-0,1 mg/kgBB dan >0,21 mg/kgBB menunjukkan konsumsi opioid pada kelompok rendah dan sedang sama, sedangkan kelompok tinggi lebih rendah penggunaan opioid. Deksametason dengan dosis lebih dari 0,1 mg/kg adalah tambahan yang efektif dalam strategi

multimodal untuk mengurangi nyeri pasca operasi dan konsumsi opioid setelah operasi.^{7,10,12}

2.8. Interleukin 6

Sitokin berperan pada jalur utama dari respon inflamasi terhadap trauma pembedahan, mempunyai efek dalam memediasi dan mempertahankan respon inflamasi terhadap kerusakan jaringan dan juga menginisiasi perubahan sistemik yang terjadi. Setelah pembedahan mayor, sitokin utama yang akan dilepas adalah *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), dan interleukin-6 (IL-6). Inisial reaksi ditunjukkan dengan dilepasnya IL-1 dan TNF- α yang diaktivasi oleh makrofag dan monosit pada kerusakan jaringan. Proses ini menstimulasi produksi dan pelepasan sitokin lain, khususnya IL-6. IL-6 merupakan sitokin yang mempunyai peran penting dalam menentukan reaksi lokal maupun sistemik dari respon inflamasi. Nilai normal konsentrasi IL-6 dalam sirkulasi pada manusia sehat dapat tidak terdeteksi hingga < 5 pg/ml.^{3,12,15}

Interleukin 6 disekresi oleh banyak sel yaitu makrofag, monosit, eosinofil, hepatosit, dan sel glia. Produksinya dapat diinduksi oleh TNF α dan IL-1. Menyebabkan demam dan aktivasi aksis hipotalamus-pituitari-adrenal dengan menggunakan reseptor α (IL-6R α) dan sub unit gp 130. Interleukin-6 merupakan salah satu sitokin yang muncul dini dan merupakan mediator induksi dan kontrol pada sintesis protein fase akut yang dilepaskan oleh hepatosit selama stimuli nyeri seperti trauma, infeksi, operasi, luka bakar. Setelah terjadi trauma, konsentrasi IL-6 dalam plasma dapat dideteksi dalam 60 menit dan puncaknya antara 4-6 jam, dan dapat bertahan hingga 10 hari. Interleukin-6 ini merupakan penanda yang paling sesuai dengan derajat kerusakan jaringan, semakin lama kadar IL-6 dalam plasma semakin besar morbiditas pascabedah. Perbandingan IL-6 antara pembedahan histerektomi abdominal yang lebih tinggi daripada kadar IL-6 laparaskopi histerektomi menunjukkan adanya hubungan antara kadar IL-6 dengan luasnya kerusakan jaringan dan inflamasi. Kraychete dkk mendapatkan bahwa pasien dengan

nyeri punggung kronik akibat hernia nukleus pulposus memiliki kadar IL-6 yang lebih tinggi.^{32,37}

IL-6 adalah sitokin pro-inflamasi sebagai sitokin utama yang bertanggung jawab dalam menginduksi perubahan sistemik pada respon fase akut reaksi inflamasi. IL-6 merupakan mediator inflamasi yang paling konsisten teridentifikasi setelah pembedahan elektif, meningkat pada 1-4 jam setelah laparatomi. Sitokin proinflamasi berperan pada proses nosisepsi yang bermula pada imun, neural dan sel glia (mikroglia dan astrosit) yang berada di perifer dan sentral sistem saraf, dan sitokin ini dapat menjadi pemicu efek jangka panjang dan jangka pendek yaitu hipereksitabilitas dan perubahan ekspresi fenotip nosiseptor, abnormal dari proses sinyal nosisepsi, hal tersebut disebabkan secara langsung oleh sitokin atau mediator yang terbentuk akibat sitokin itu sendiri.^{7,45,51}

Interleukin -1β dan $TNF\alpha$ adalah sitokin pertama yang terbentuk setelah kerusakan jaringan atau infeksi, pengaruh langsung pada reseptor spesifik pada neuron sensoris menyebabkan terbentuknya suatu kaskade terkait sitokin lain, kemokin, prostanooid, nurotropin, nitrit oxide, kinin, lipid, *adenosin triphosphat* (ATP), dan jalur komplemen lain, yang nantinya elemen-elemen ini yang nantinya akan menyebabkan proliferasi sel glia, hipertrofi pada sistem saraf pusat dan pelepasan sitokin proinflamasi $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, dan $IL-6$ yang membentuk suatu kompleks aktivasi independen.^{7,12,50}

Beberapa temuan mendukung adanya kemungkinan bahwa $IL-6$ mempunyai efek modulasi pada nosisepsi dan nyeri pada manusia. Cedera pada jaringan yang disebabkan oleh trauma atau pembedahan menimbulkan nyeri yang timbul segera dan terlokalisasi. Nyeri ini berlanjut setelah cedera awal, mengimplikasikan bahwa dihasilkan zat yang memperpanjang nyeri. $IL-6$ dihasilkan dengan jumlah yang cukup berarti pada lokasi luka bedah. $IL-6$ memasuki sirkulasi sistemik, dimana konsentrasinya berhubungan dengan tingkat beratnya pembedahan, dan karenanya, berhubungan dengan beratnya cedera jaringan. Pada 24 sampai 36 jam setelah pembedahan, kadar $IL-6$ dalam plasma mencapai nilai preoperatif, karena produksinya berkurang.^{3,9,12}

Dalam perkembangan aktivasi mikroglia dan astrosit pada *medulla spinalis* memegang peranan penting dalam perkembangan menjadi nyeri kronik. Sitokin proinflamasi memicu aktivasi sel glia dalam memfasilitasi nyeri melalui interaksi neural-glia. Injeksi sitokin proinflamasi memperlihatkan peningkatan timbulnya transmisi serabut C dan terjadinya *wind-up* pada WDR, namun peran sitokin proinflamasi disini pada transmisi dan sensitisasi sentral masih sulit diterangkan. Jalur saraf sensorik pertama maupun kedua mampu merubah fungsi, struktur dan kimia sebagai respon dari perubahan lingkungan. Perubahan ini dapat terjadi pada proses transduksi, konduksi dan transmisi dari suatu neuron. Plastisitas saraf merupakan suatu hasil dari perubahan fungsi protein yang terjadi pada saat transkripsi yang terjadi di inti sel, dan post translasi pada sitoplasma. Setelah sitokin berikatan dengan reseptor membran yang spesifik maka akan muncul suatu kaskade fosforilasi yang berperan pada perubahan genetik.^{8,12,15}

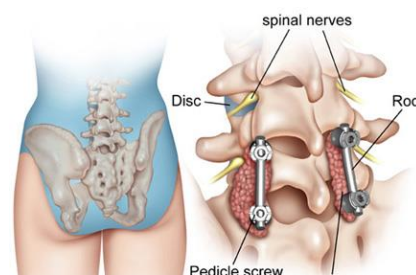
Kenyataan saat ini adalah masih sangat sedikit yang diketahui tentang regulasi ekspresi interleukin-6 terhadap neuron. IL-1 β , TNF- α dan beberapa faktor yang belum diketahui dihasilkan dari sel mast dilaporkan dapat menstimulasi sintesis IL-6 di kortikal dan saraf sensorik. Prostaglandin juga dapat memicu sintesis IL-6 di beberapa jaringan. Induksi sintesis IL-6 pada DRG dari neuron yang mengalami trauma lebih dipicu oleh daerah yang trauma.^{32,45}

Interleukin-6 mempengaruhi produksi COX dan produksi prostaglandin, dengan cara langsung dan via IL-1. Diduga IL-6 juga dapat menyebabkan induksi proliferasi mikroglia. Pada banyak penelitian *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan adanya indikasi IL-6 pada jalur nosisepsi. Pada percobaan menggunakan tikus di temukan bahwa pemberian IL-6 intraperitoneal dan peningkatan IL-6 pada sistemik tidak ada hubungannya terhadap nyeri, namun pada beberapa penelitian lainnya menunjukkan bukti yang sebaliknya bahwa peningkatan IL-6 juga memiliki efek hiperalgesia. Sementara IL-6 pada dorsal root ganglion (DRG) juga berperan pada nyeri neuropatik pada penelitian binatang.^{8,50}

2.9. LAMINEKTOMI DAN FUSI VERTEBRA

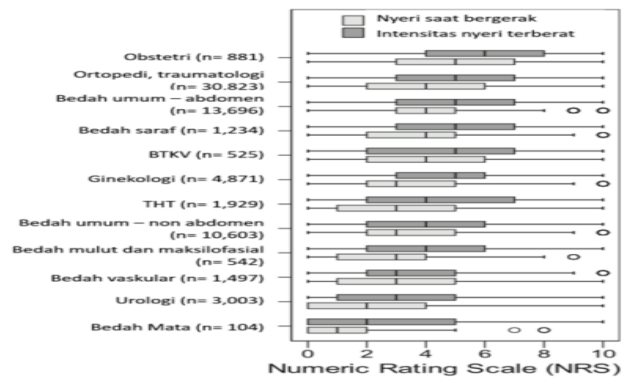
Pembedahan vertebra merupakan salah satu prosedur yang sering dilakukan di seluruh dunia. Fusi intercorpus lumbal posterior dengan tulang autogenik pertama kali dilakukan oleh Cloward pada tahun 1943 dan dengan tulang alogenik pada tahun 1946. Dekompresi tulang belakang bisa dilakukan di manapun sepanjang tulang belakang dari leher servikal ke lumbal. Prosedur dilakukan melalui insisi bedah di bagian belakang (posterior). Lamina adalah tulang yang membentuk bagian belakang kanal tulang belakang dan membuat atap di atas sumsum tulang belakang. Melepaskan lamina dan jaringan lunak lainnya memberi lebih banyak ruang untuk saraf dan memungkinkan pengangkatan tonjolan tulang. Bergantung pada tingkat stenosis, dapat terjadi pada satu tulang belakang (satu tingkat) atau lebih (multi level).^{1,2}

Laminektomi adalah pengangkatan seluruh lamina tulang, sebagian *facet joint* yang membesar, dan ligamen yang menebal di atas sumsum tulang belakang dan saraf. Laminotomi adalah pengangkatan sebagian kecil lamina dan ligamen, biasanya di satu sisi. Dengan menggunakan metode ini, bantalan alami dari lamina tetap dipertahankan, mengurangi kemungkinan instabilitas tulang belakang pasca bedah. Sedangkan foraminotomi adalah pengangkatan tulang di sekitar foramen saraf, ruang antara vertebra dimana serabut saraf keluar dari kanalis spinalis. Metode ini digunakan saat degenerasi cakram menyebabkan foramen runtuh, menghasilkan kompresi saraf. Laminoplasti adalah perluasan kanalis spinalis dengan cara memotong lamina di satu sisi dan mengayunkannya terbuka seperti pintu. Ini hanya digunakan di daerah servikal. Fusi menggunakan kombinasi *bone graft*, sekrup, dan batang baja untuk menghubungkan dua vertebra yang terpisah bersama-sama menjadi satu ruas tulang baru. Fusi sendi mencegah stenosis spinal berulang dan bisa membantu menghilangkan rasa sakit dari tulang belakang yang tidak stabil. Selama fusi vertebra posterior, tulang belakang dan berbagai komponennya dimanipulasi menjadi seimbang. Saat operasi selesai, vertebra berada dalam keseimbangan sagital dan frontal yang sempurna. Begitu tulang belakang seimbang, *bone graft* diletakkan dengan lembut di tulang belakang sehingga terjadi massa fusi konfluen. Bahan *graft* umumnya kombinasi kombinasi tulang pasien sendiri, tulang donor, dan bahan sintesis.^{2,14,27}



Gambar 5. Fusi vertebra

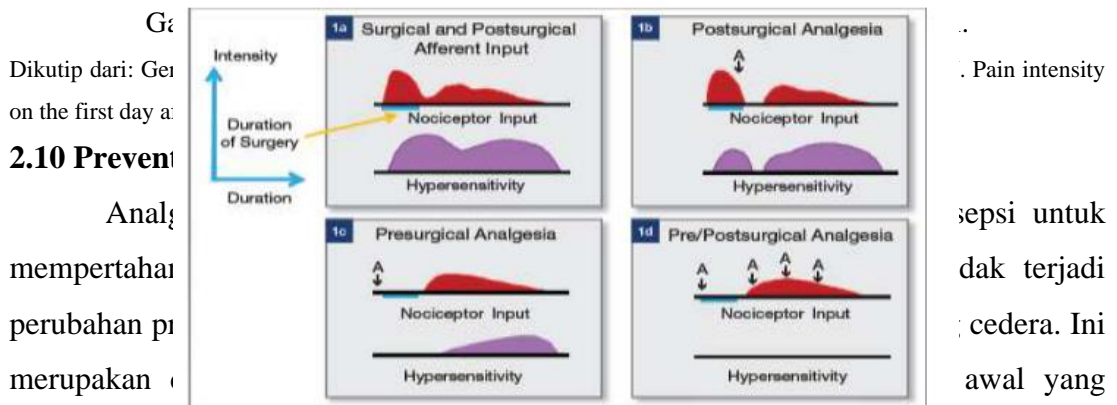
Dikutip dari North American Spine Society. Diseases and surgical procedures [online]. [2017] [cited 2018 Feb 23]. Available from: URL:



<http://www.stormanesthesia.com>

Operasi tulang belakang konvensional sering melibatkan pembedahan luas jaringan subkutan, tulang, dan ligamen dan dengan demikian menghasilkan tingkat nyeri pasca bedah yang cukup tinggi. Oleh karena itu, analgesia yang memadai merupakan aspek penting perawatan pasca bedah. Penanganan nyeri yang memadai pada pasien ini ditambah dengan fakta bahwa mayoritas pasien ini telah menderita nyeri kronis yang sudah ada sebelumnya yang telah diobati dengan analgesik konvensional atau narkotika.^{14,16}

Nyeri yang sudah ada sebelumnya bersamaan dengan konsumsi analgesik dan atau opioid jangka panjang akan mengubah persepsi rasa sakit pada pasien-pasien ini sehingga mempersulit penanganan nyeri. Kontrol rasa sakit yang efektif memfasilitasi mobilisasi dini serta memperlancar pembedahan di rumah sakit.^{18,27,}



Ga
 Dikutip dari: Ger
 on the first day a
2.10 Prevent
 Analg
 mempertahankan
 perubahan pr
 merupakan

.
 . Pain intensity
 sepsi untuk
 dak terjadi
 ; cedera. Ini
 awal yang

digunakan pada berbagai uji klinis memiliki keterbatasan. Dahulu, analgesia preemptif didefinisikan sebagai : 1) pemberian antinosisepsi yang dimulai sebelum pembedahan; atau 2) pemberian antinosisepsi untuk mencegah sensitisasi sentral.¹⁵

Definisi yang digunakan pada uji klinis untuk menentukan efektivitas analgesia preemptif penting untuk diketahui. Ada 2 hal mendasar yang menjadi unsur penting definisi yang baru. Pertama, sangatlah penting untuk menjaga level analgesia tetap efektif. Hal kedua yang ditekankan pada definisi yang baru adalah konsep utama analgesia untuk menghambat mediator inflamasi, atau input nosisepsi, baik selama pembedahan, maupun pada periode inflamasi setelah suatu pembedahan. Sensitisasi sentral tidak dapat dicegah jika penanganan dihentikan selama fase inflamasi.^{2,15}

Gambar 7. Analgesia preemptif dengan penekanan pada pencegahan sensitisasi dari sistem saraf pada periode perioperatif.

Dikutip dari Ramli AM. The Role of Non Steroid Antiinflammatory Drugs (NSAID) in Preventive Multimodal Analgesia. Kongres Nasional Perdatin XI. Indonesia. 2016. p. 1-13

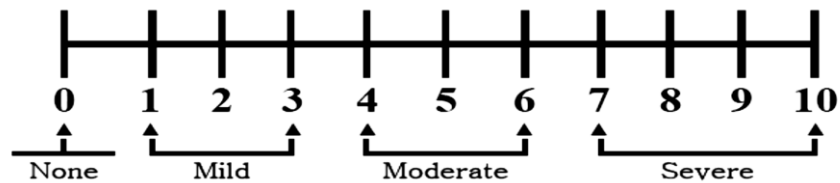
Metode pemberian analgesia secara konvensional mungkin saja tidak menimbulkan hambatan aferen yang cukup selama pembedahan, dan sensitisasi sentral dapat timbul tidak hanya selama pembedahan, namun juga pada periode pasca pembedahan. Dengan kata lain, rejimen pre-emptif yang diteliti pada penelitian klinis selama ini dapat saja tidak adekuat (baik intensitas maupun durasinya) untuk mencegah atau mengurangi gangguan pada saraf pusat. Karena itulah temuan negatif pada penelitian klinis mengenai analgesia pre-emptif tidak menyingkirkan hipotesis bahwa sensitisasi sentral merupakan mekanisme utama pada nyeri pascabedah.^{15,28}

Seiring dengan dipahaminya bahwa sensitisasi sentral tidak hanya berkaitan dengan nyeri saat dilakukan insisi, melainkan juga berkaitan dengan luka selama operasi dan inflamasi pasca operasi, fokus perhatian dialihkan dari masalah waktu pemberian analgesia ke konsep pencegahan yakni preventif analgesia. Analgesia preventif bertujuan untuk menekankan neuroplastisitas sentral ditimbulkan oleh stimulus noxius sebelum insisi (prabedah), intraoperatif, dan pascabedah. Tujuan analgesia preventif adalah untuk mengurangi sensitisasi sentral akibat input rangsang kuat (noxious) yang timbul pada seluruh periode perioperatif, dan bukan hanya yang berasal dari insisi bedah. Jadi, analgesia preventif merupakan definisi yang lebih luas dari analgesia preemptif, dan meliputi semua rejimen analgetik perioperatif yang dapat mengendalikan atau mengurangi proses sensitisasi akibat pembedahan. Katz dan McCartney menganalisis 27 studi klinis yang mengevaluasi analgesia preventif dan melaporkan adanya manfaat analgesia preventif. Penemuan ini menyoroti pentingnya pemberian modalitas terapi bukan hanya untuk insisi bedah, namun juga untuk memperpanjang efek analgesia hingga periode pascabedah.^{2,15,28}

2.11 NUMERIC RATING SCALE

Pertama sekali dikemukakan oleh Downie et al pada tahun 1978, dimana pasien ditanyakan tentang derajat nyeri yang dirasakan dengan menunjukkan angka 0 – 5 atau 0 – 10, dimana angka 0 menunjukkan tidak ada nyeri dan angka 5 atau 10 menunjukkan nyeri yang hebat. Skor nyeri sering digunakan untuk menilai adekuasi analgesia pada kajian penelitian. Berdasarkan perubahan pada skor nyeri atau skor

nyeri akhir, seorang peneliti dapat menentukan bahwa suatu medikasi atau penanganan dengan analgetik lebih superior dibandingkan dengan yang lain.^{17,19}



Gambar 8. *Numeric Rating Scale*

Dikutip dari Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EKB, et al. Assessment of pain. Br J Anaesth. 2008;101(1): p.17-24

Numeric rating scale (NRS) adalah salah satu contoh skala nyeri yang digunakan pada kajian penelitian. NRS diberikan dengan menanyakan perkiraan intensitas nyeri kepada pasien secara verbal pada skala 0 sampai 10, dengan angka 0 menunjukkan nyeri tidak dirasakan dan 10 menunjukkan nyeri paling berat yang dibayangkan.³ Digunakan pada dewasa dan anak-anak (>9 tahun) pada semua kondisi dimana pasien yang dirawat mampu menggunakan angka dalam menilai intensitas nyeri.^{20,21}

1. Pasien diajukan pertanyaan berikut:
 - a. Angka berapa yang akan anda berikan untuk menilai nyeri anda sekarang?
 - b. Angka berapa pada skala diantara 0 sampai 10 yang akan anda berikan?
 - c. Pada angka berapa nyeri tersebut berada pada kondisi yang dapat anda terima?
2. Jika penjelasan pada poin pertama tidak cukup untuk pasien, umumnya sangat membantu untuk lebih jauh menjelaskan atau mengajukan konsep *NRS* dengan urutan sebagai berikut:
 - a. 0 = Tidak nyeri
 - b. 1 – 3 = Nyeri ringan
 - c. 4 – 6 = Nyeri sedang
 - d. 7 – 10 = Nyeri berat
3. Tim yang bersifat interdisipliner dengan bekerja sama dengan pasien/keluarga (jika dibutuhkan), dapat menentukan intervensi yang sesuai sebagai respon dari hasil penilaian dengan *NRS*.

2.12. *PATIENT-CONTROLLED ANALGESIA (PCA)*

Patient-Controlled Analgesia (PCA) pada umumnya diartikan sebagai pemberian opioid sesuai dengan kebutuhan, intermiten, intravena dibawah kontrol pasien (dengan atau tanpa infus kontinu/*background infusion*). Teknik ini didasarkan pada penggunaan dari mikroprosesor canggih yang dikendalikan infus *pump* yang memberikan dosis opioid terprogram ketika pasien menekan tombol permintaan. Beberapa analgetik diberikan dengan berbagai rute pemberian (yaitu, subkutan, intravena, epidural, kateter saraf perifer, atau transdermal) dapat dipertimbangkan dengan menggunakan *PCA* sesuai dengan kebutuhan pasien.^{21,23}

Konsentrasi terkecil yang dapat meredakan nyeri disebut dengan “*minimum effective analgesic concentration: (MEAC)* yang menandai perbedaan antara nyeri berat dan analgesia. Konsentrasi diskrit memberikan dosis analgesia yang bervariasi antara individu, oleh karena variabilitas farmakodinamik dalam respon terhadap opioid sehingga terdapat kebutuhan dosis yang berbeda-beda pada tiap individu. Dua prasyarat untuk analgesia opioid yang efektif: 1) dosis sesuai individu dan dititrasi sesuai dengan respon nyeri sampai mencapai *MEAC* dan memberikan analgesia, dan 2) mempertahankan konsentrasi plasma yang konstan dari opioid.^{21,22,24}

PCA memiliki beberapa cara pemberian. Ada 2 cara pemberian yang paling umum yaitu *demand dosing* (ukuran dosis yang tetap yang dikelola sendiri secara intermiten) dan infus kontinu ditambah dengan *demand dosing* (infus kontinu/*background infusion* yang konstan yang diberikan sebagai tambahan *demand dosing* pasien). Untuk semua *PCA*, terdapat beberapa variabel dasar sebagai berikut: dosis *loading* inisial, interval *lockout*, *background infusion rate*, batas 1 jam dan 4 jam. Dosis *loading* inisial dapat digunakan oleh perawat di *post anesthesia care unit* (PACU) untuk titrasi opioid ke *MEAC* atau oleh perawat pascabedah untuk memberikan “*breakthrough dose*”. *Demand dose* (kadang-kali disebut dosis inkremental atau dosis *PCA*) adalah kuantitas dosis analgetik yang diberikan kepada pasien pada aktivasi tombol permintaan. Untuk mencegah overdosis karena permintaan yang terus-menerus, semua perangkat *PCA* menggunakan interval *lockout*, yang merupakan lamanya waktu setelah dosis permintaan pasien diberikan, selama itu perangkat tidak akan memberikan dosis permintaan yang lain (bahkan jika pasien menekan tombol permintaan). *Background infusion* atau infus kontinu adalah

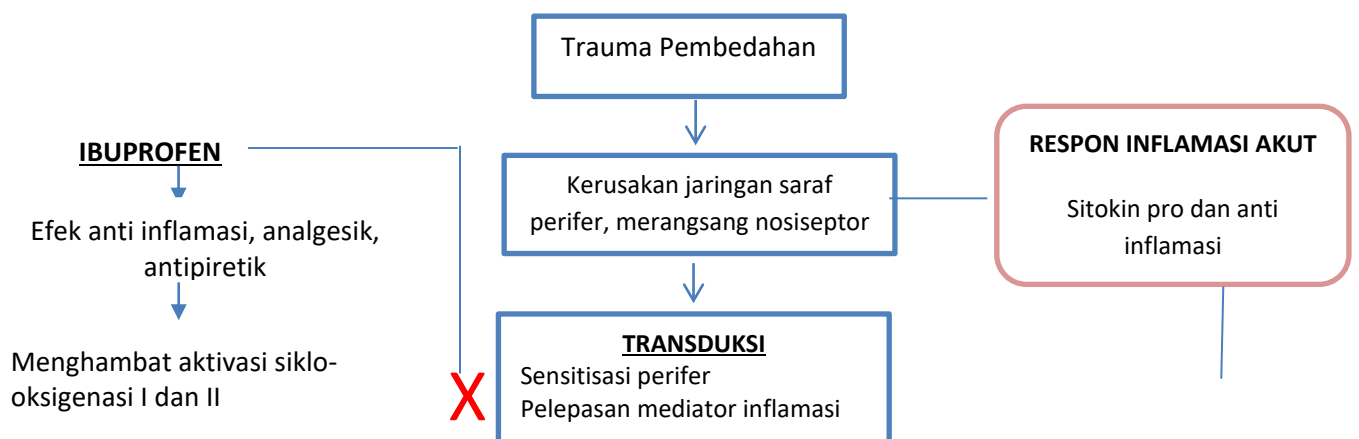
kecepatan infus konstan yang diberikan terlepas dari apakah pasien mengaktifkan dosis permintaan atau tidak. Beberapa perangkat memasukkan batas 1 jam dan atau 4 jam, dengan maksud pemrograman perangkat untuk membatasi supaya tidak lebih melebihi interval 1 jam atau 4 jam untuk mengurangi dosis kumulatif total dari aktivasi tombol permintaan yang berhasil diberikan pada akhir dari interval *lockout*.^{21,24}

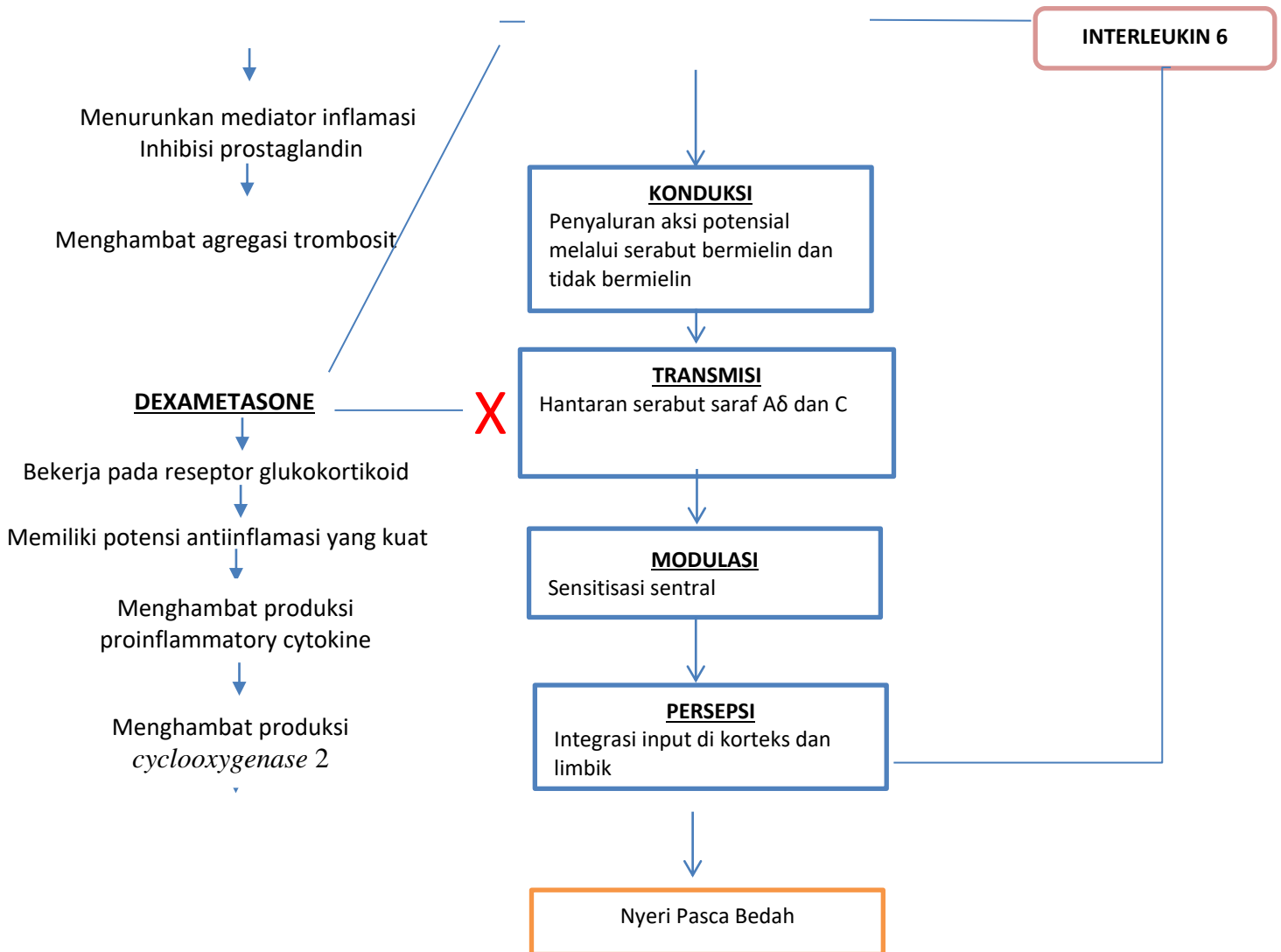
Tabel 1. Pedoman Pemberian Opioid PCA IV

Obat	Konsentrasi	Dosis Bolus (mg)	Lockout interval (menit)
Morfin	1 mg/mL	0,5-2,5	5-10
Meperidine	10 mg/mL	5-25	5-10
Fentanyl	0.010 mg/mL	0,010-0,020	3-10
Sufentanyl	0.002 mg/mL	0,002-0,005	3-10

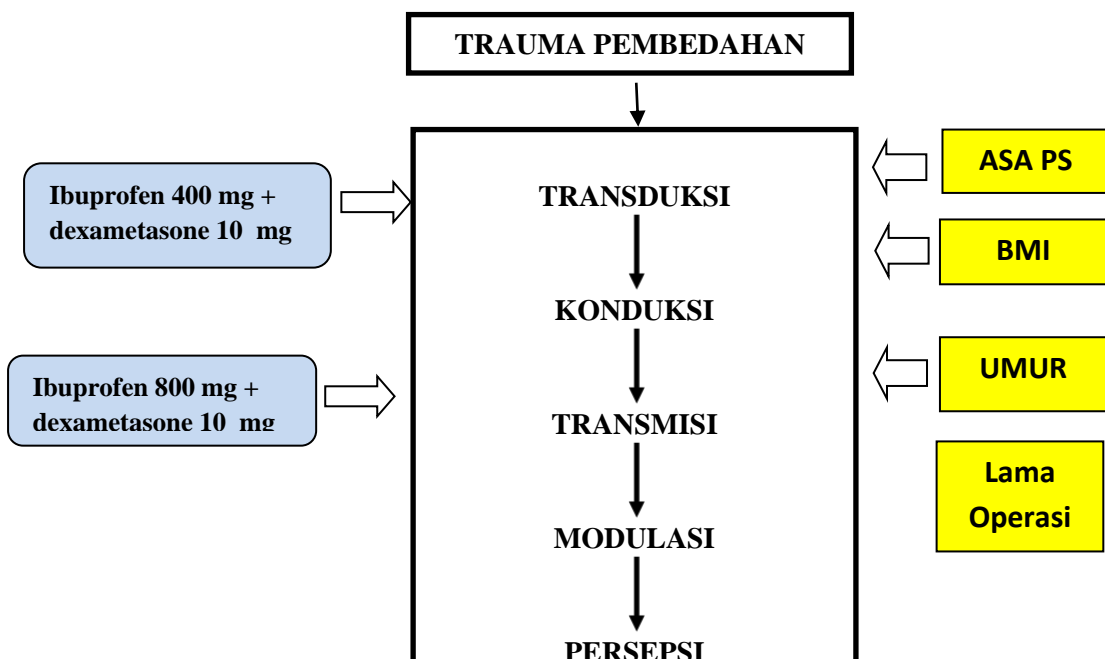
Dikutip dari Tanra AH, Rehatta NM, Musba MT. Lintasan nyeri. Dalam: Penatalaksanaan nyeri. Edisi 1. Makassar: Bagian Ilmu Anestesi Perawatan intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. 2013. p.2-10.

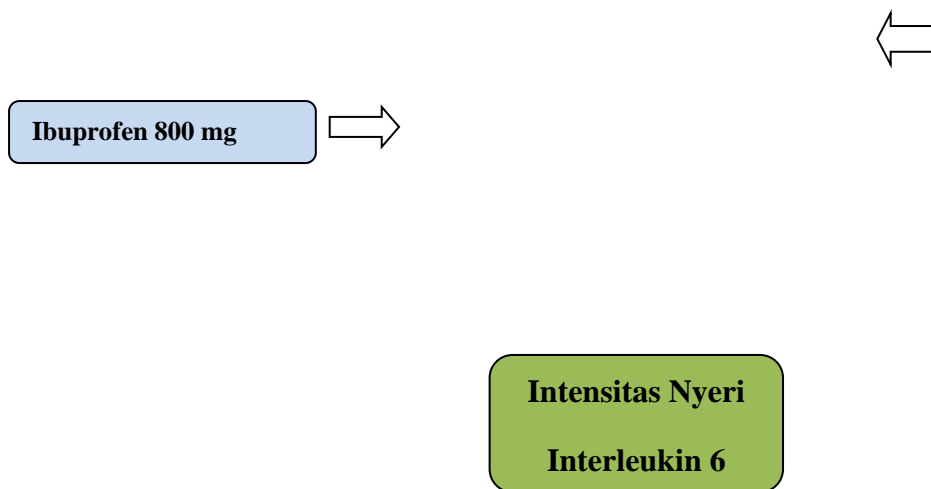
BAB III KERANGKA TEORI





**BAB IV
KERANGKA KONSEP**

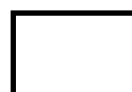




Keterangan :



Variabel bebas



Variabel antara



Variabel tergantung



Variabel kendali

BAB V METODOLOGI PENELITIAN

5.1. DESAIN PENELITIAN

Desain penelitian ini menggunakan uji klinis eksperimental acak tersamar ganda.

5.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN

1. Tempat