

KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN EFEK PEMBERIAN GABAPENTIN
PREEMTIF DENGAN GABAPENTIN PREVENTIF
TERHADAP KADAR *NERVE GROWTH FACTOR* DAN
NYERI PASCAOPERASI DEKOMPRESI DAN
STABILISASI POSTERIOR VERTEBRA**

*Comparison of the Effects of Preemptive Gabapentin with Preventive
Gabapentin on Nerve Growth Factor Levels and Postoperative Pain
Decompression and Posterior Stabilization Vertebral*



Oleh:

EDO EDOARDO LENGKONG

C113215205

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

**PERBANDINGAN EFEK PEMBERIAN GABAPENTIN PREEMTIF
DENGAN GABAPENTIN PREVENTIF TERHADAP KADAR *NERVE
GROWTH FACTOR* DAN NYERI PASCAOPERASI DEKOMPRESI DAN
STABILISASI POSTERIOR VERTEBRA**

Karya Akhir

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

Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan Oleh:

EDO EDOARDO LENGKONG

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

PERBANDINGAN EFEK PEMBERIAN GABAPENTIN PREEMTIF DENGAN GABAPENTIN PREVENTIF TERHADAP KADAR *NERVE GROWTH FACTOR* DAN NYERI PASCAOPERASI DEKOMPRESI DAN STABILISASI POSTERIOR VERTEBRA

Disusun dan diajukan oleh :

dr. Edo Edoardo Lengkong

Nomor Pokok : C113215205

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 25 Maret 2022

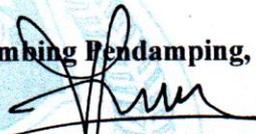
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,


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


dr. Alamsyah Ambo Ala, Sp.An-KMN
NIP. 196809272000121003

Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


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


Prof. Dr. dr. Haerani Rasjid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

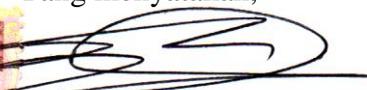
Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : **Edo Edoardo Lengkong**
No. Pokok : **C113215205**
Program Studi : **Anestesiologi dan Terapi Intensif**

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul “*Perbandingan Efek Pemberian Gabapentin Preemptif Dengan Gabapentin Preventif Terhadap Kadar Nerve Growth Factor Dan Nyeri Pascaoperasi Dekompresi Dan Stabilisasi Posterior Vertebra*” 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, 25 Maret 2022

Yang menyatakan,



Edo Edoardo Lengkong

KATA PENGANTAR

Segala puji dan perasaan syukur penulis panjatkan kehadirat 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. Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN sebagai Ketua Komisi Penasihat sekaligus Pembimbing Akademik dan Ketua Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Departemen Ilmu Anestesi dan Ketua Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS, yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.

2. dr. Alamsyah A. A. Husain, Sp.An-KMN sebagai Anggota Komisi Penasihat yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
3. Dr. dr. Arifin Seweng, MPH sebagai pembimbing statistik atas bantuan dan bimbingan yang diberikan sejak awal penyusunan proposal hingga penulisan karya akhir ini selesai.
4. dr. Syafruddin Gaus, Ph.D, SpAn-KMN-KNA sebagai Ketua Departemen Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS, yang senantiasa memberi dukungan dalam menyelesaikan karya ini.
5. Seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Anestesi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya penulis haturkan atas bantuan serta bimbingan yang telah diberikan selama ini.
6. Rektor Universitas Hasanuddin, Direktur Pasca Sarjana dan Dekan Fakultas Kedokteran yang telah memberi kesempatan pada kami untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
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. Kepada orang tua saya tercinta Ronaldo Lengkong dan Magdalena Medy Soetanto yang telah memberikan dukungan dalam segala hal sehingga saya bisa mencapai tahap sekarang ini.
9. 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.
10. 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.
11. 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, 25 Maret 2022

Edo Edoardo Lengkong

ABSTRAK

EDO EDOARDO LENGKONG. *Perbandingan Efek Pemberian Gabapentin Preemptif dengan Gabapentin Preventif terhadap Kadar Nerve Growth Factor dan Nyeri Pascaoperasi Dekompresi dan Stabilisasi Posterior Vertebra (dibimbing oleh Takdir Musba dan AJamsvah Ambo Ala Husain).*

Pembedahan tulang belakang dilakukan dengan indikasi kompresi saraf simptomatik. Kegagalan menangani nyeri pascaoperasi dapat mengakibatkan sensasi dan pengalaman emosional yang tidak menyenangkan. Kadar *Nerve Growth Factor (NGF)* meningkat pada berbagai kondisi nyeri. Untuk meningkatkan kualitas manajemen nyeri pascaoperasi, beberapa konsep telah dikembangkan, seperti preemptif analgesia dan preventif analgesia. Gabapentin adalah obat terbukti efektif dalam mengurangi nyeri pasca operasi. Mengetahui perbandingan efektivitas dan efek samping antara pemberian gabapentin preemptif (kelompok G1: gabapentin 900 mg/oral preoperasi) dan preventif (kelompok G2 : gabapentin 900 mg/oral preoperasi + 100 mg/8jam/oral selama 24 jam pascaoperasi) yang menjalani pembedahan dekomposisi dan stabilisasi posterior vertebra dengan anestesi umum. Penelitian uji acak tersamar ganda dilaksanakan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan rumah sakit jejaring pendidikan pada September 2021. Sampel adalah seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi. Data diolah menggunakan SPSS 25. Analisis menggunakan ONE way ANOVA atau Kruskal-Wallis test dan Mann-Whitney U test. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna kadar NGF 2 jam postoperasi pada semua kelompok, dimana median NGF kelompok kontrol > G2 > G1. Terdapat perbedaan yang bermakna kadar NGF 24 jam pascaoperasi kelompok G2 dan kontrol serta G1 dan G2, dimana median NGF kelompok kontrol > G1 > G2. Berdasarkan skor NRS diam dan gerak, perbedaan yang bermakna kelompok G1 dan kontrol hanya pada 1 jam pascaoperasi. Perbedaan yang bermakna kelompok G2 dan kontrol didapatkan pada semua waktu pascaoperasi. Perbedaan yang bermakna kelompok G2 dan G1 didapatkan pada jam ke 2, 4, 6, dan 24 pascaoperasi. NGF dan NRS lebih rendah pada kelompok gabapentin preventif

Kata Kunci: Gabapentin, *NRF* {*Nerve Growth Factor*}, *NRS* (*Numerical Rating Scale*)



ABSTRACT

EDO EDOARDO LENGKONG. *Comparison of The Effects of Preemptive Gabapentin with Preventive Gabapentin on Nerve Growth Factor Levels and Postoperative Pain Decompression and Posterior Stabilization Vertebral* (Supervised by **Takdir Musba** and **Alamsyah Ambo Ala Husain**)

Spinal surgery is indicated in symptomatic nerve compression. Poor management of postoperative pain may result in unpleasant emotional sensations and experiences. Nerve Growth Factor (NGF) levels are elevated in various pain conditions. To improve the quality of postoperative pain management, several concepts have been developed, such as preemptive analgesia and preventive analgesia. Gabapentin is a drug proven to be effective in reducing postoperative pain. To compare the effectiveness and side effects between preoperative gabapentin (G1 group preoperative gabapentin 900 mg/oral) and preventive (G2 group preoperative gabapentin 900 mg/oral + postoperative 100 mg/8 hour/oral for 24 hours) who underwent vertebral decompression and posterior stabilization surgery under general anaesthesia. This double-blind randomized trial was conducted in RSUD Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar and teaching network hospital in September 2021. The sample was the entire population that met the inclusion criteria. The data was processed using SPSS 25 and analyzed using ONE way ANOVA or Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney U test. There is a significant difference in NGF levels 2 hours postoperatively in all groups, where the median NGF of the control group is $> G2 > G1$. There is a significant difference in postoperative NGF levels in the G2 and control groups as well as G1 and G2, where the median NGF of the control group is $> G1 > G2$. Based on the resting and movement NRS scores, the significant difference between the G1 and control groups is only 1 hour postoperatively. Significant differences in the G2 and control groups are found at all postoperative periods. Significant differences in G2 and control groups are found at all postoperative periods. Significant differences in the G2 and G1 are found at 2, 4, 6, and 24 hours postoperatively. NGF and NRS are lower in the preventive gabapenting group.

Keywords: Gabapentin, NGF (Nerve Growth Factor), NRS (Numerical Rating Scale)



DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	I
HALAMAN PENGAJUAN.....	II
LEMBAR PENGESAHAN (TESIS) ..	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	IV
KATA PENGANTAR.....	V
ABSTRAK	VIII
ABSTRACT.....	IX
DAFTAR ISI.....	X
DAFTAR GAMBAR.....	XIII
DAFTAR TABEL	XIV
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 LATAR BELAKANG	1
1.2 RUMUSAN MASALAH	4
1.3 TUJUAN PENELITIAN	5
1.4 HIPOTESIS PENELITIAN.....	6
1.5 MANFAAT PENELITIAN.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1. NYERI PEMBEDAHAN	8
2.2. PREEMTIF DAN PREVENTIF	13
2.3. GABAPENTIN	14
2.4. NERVE GROWTH FACTOR (NGF)	21
2.5. POST OPERATIVE NAUSEA AND VOMITING (PONV)	26
2.5.1. <i>Pengertian PONV</i>	26
2.5.2. <i>Fisiologi PONV</i>	27
2.5.3. <i>Faktor Risiko</i>	27
2.6. SKOR SEDASI RAMSAY.....	30
BAB III KERANGKA TEORI	33
BAB IV KERANGKA KONSEP	34
BAB V METODOLOGI PENELITIAN.....	35
5.1. DESAIN PENELITIAN	35
5.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN	35

5.2.1.	<i>Tempat Penelitian</i>	35
5.2.2.	<i>Waktu Penelitian</i>	35
5.3.	POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN	35
5.3.1.	<i>Populasi Penelitian</i>	35
5.3.2.	<i>Sampel Penelitian</i>	35
5.4.	PERKIRAAN BESAR SAMPEL	35
5.5.	KRITERIA INKLUSI, EKSLUSI DAN DROP OUT	36
5.5.1.	<i>Kriteria Inklusi</i>	36
5.5.2.	<i>Kriteria Eksklusi</i>	36
5.5.3.	<i>Kriteria Drop Out</i>	37
5.6.	IJIN PENELITIAN DAN KELAYAKAN ETIK	37
5.7.	METODE KERJA	37
5.7.1.	<i>Alokasi sampel</i>	37
5.7.2.	<i>Cara kerja</i>	38
5.8.	IDENTIFIKASI DAN KLASIFIKASI VARIABEL	40
5.8.1.	<i>Identifikasi variabel</i>	40
5.8.2.	<i>Klasifikasi variabel</i>	40
5.9.	DEFINISI OPERASIONAL	41
5.10.	KRITERIA OBJEKTIF	42
5.11.	PENGOLAHAN DAN ANALISIS DATA	43
5.12.	JADWAL PENELITIAN	44
5.13.	PERSONALIA PENELITIAN	44
5.14.	ALUR PENELITIAN	45
BAB VI	HASIL PENELITIAN	46
6.1.	KARAKTERISTIK SAMPEL	46
6.2.	KADAR NGF	47
6.3.	SKALA NYERI NRS	49
6.3.1.	<i>Perbandingan Skala nyeri NRS Diam</i>	49
6.3.2.	<i>Perbandingan skala nyeri NRS gerak</i>	51
6.4.	SKOR SEDASI	53
BAB VII	PEMBAHASAN	57
7.1.	KARAKTERISTIK SAMPEL	57
7.2.	PERBANDINGAN NRS	57
7.3.	PERBANDINGAN KADAR NGF	60
7.4.	PERBANDINGAN SKOR SEDASI RAMSAY	62
7.5.	PERBANDINGAN SKOR PONV	63
7.6.	HUBUNGAN KADAR NGF DAN NRS	64
BAB VIII	PENUTUP	67

8.1. KESIMPULAN	67
8.2. SARAN	68
DAFTAR PUSTAKA.....	69

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Transduksi ⁽¹⁷⁾	10
Gambar 2. 2 Pain pathway ⁽¹⁷⁾	11
Gambar 2. 3 Diagram lokasi aksi multimodal analgesia pada pain pathway..	12
Gambar 2. 4 Rumus bangun gabapentin ⁽²¹⁾	15
Gambar 2. 5 Mekanisme Kerja Gabapentin ⁽²¹⁾	18
Gambar 2. 6 Mekanisme terjadinya sensitisasi perifer dan sentral ⁽²⁴⁾	23
Gambar 2. 7 Efek NGF terhadap sel inflamasi ⁽²⁵⁾	24
Gambar 2. 8 Efek NGF terhadap nosiseptif ⁽²⁵⁾	25
Gambar 2. 9 Validasi cross-species dari evaluasi biomarker ⁽²⁶⁾	26
Gambar 3. 1 Kerangka Teori.....	33
Gambar 4. 1 Kerangka Konsep.....	34
Gambar 5. 1 Alur Penelitian.....	45
Gambar 6. 1 Grafik Kadar NGF antara G1, G2 dan Kontrol.....	49
Gambar 6. 2 Grafik Perbandingan NRS diam antara kelompok G1, G2 dan Kontrol.....	51
Gambar 6. 3 Grafik Perbandingan NRS gerak antara kelompok G1, G2 dan Kontrol.....	53
Gambar 6. 4 Grafik Skor Sedasi antara G1, G2 dan Kontrol.....	55
Gambar 6. 5 Grafik Skor PONV antara G1, G2 dan Kontrol.....	56

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Skor PONV	30
Tabel 2. 2 Skor Sedasi Ramsay.....	32
Tabel 6. 1 Karakteristik.....	46
Tabel 6. 2 Jenis Kelamin dan ASA PS	47
Tabel 6. 3 Perbandingan kadar NGF antara G1, G2 dan Kontrol.....	48
Tabel 6. 4 Perbandingan selisih NRS diam antara kelompok G1, G2 dan Kontrol.....	49
Tabel 6. 5 Perbandingan selisih NRS Gerak antara kelompok G1, G2 dan Kontrol.....	51
Tabel 6. 6 Perbandingan skor sedasi antara G1, G2 dan Kontrol	53
Tabel 6. 7 Perbandingan skor PONV antara G1, G2 dan Kontrol.....	55
Tabel 6. 8 Korelasi Kadar NGF dengan NRS	56

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri pascaoperasi adalah salah satu bentuk nyeri akut yang diakibatkan oleh trauma pembedahan, dengan reaksi inflamasi, iritasi dari saraf aferen dan berakhir dengan penyembuhan luka. Nyeri juga dipengaruhi oleh faktor kultur, sosial, dan psikologis pasien. Sering kali pasien menganggap “nyeri pascaoperasi” menjadi suatu hal yang sangat menakutkan dari suatu tindakan. Terlebih lagi, pada pasien yang mendapat terapi opioid jangka panjang yang mungkin sudah terbentuk toleransi terhadap narkotik. Maka penilaian nyeri secara individual dan penentuan terapi analgesik menjadi sangat penting. Karena jika gagal menangani nyeri dengan adekuat dapat mengakibatkan sensasi yang tidak menyenangkan, pengalaman emosional, dan dihubungkan dengan hipereaktifitas otonom (peningkatan denyut nadi dan tekanan darah, penekanan mobilitas sistem gastrointestinal), penurunan mobilitas (penciutan otot, kaku sendi), endokrin metabolik, respon psikologis dan tingkah laku (cemas, rasa tidak berdaya, depresi). Penanganan nyeri pascaoperasi yang tidak adekuat, seperti pemanjangan periode nyeri selama masa perioperatif dapat mengakibatkan sensitisasi sistem saraf perifer dan sentral. ⁽¹⁾

Pembedahan tulang belakang sering kali dilakukan dengan indikasi kompresi saraf simptomatik yang dapat disebabkan karena trauma, infeksi dan penyakit degeneratif. Operasi tulang belakang dapat membantu mengoreksi deformitas (skoliosis), dekompresi saraf, fusi tulang belakang, reseksi tumor atau malformasi vaskular dan drainase abses atau hematoma. ⁽²⁾

Nerve growth factor (NGF) ditemukan lebih dari setengah abad yang lalu, awalnya diketahui sebagai substansi yang memicu pertumbuhan sel saraf pada embrio ayam. Setelah protein ini dimurnikan baru kemudian diketahui bahwa masih termasuk dalam keluarga dari protein neurotropin, yang juga terdiri dari

brain derived neurotrophic factor (BDNF), *neurotrophin-3* (NT-3), dan *neurotrophin-4/5* (NT-4-5). Semua protein ini mempromosikan pertumbuhan dan keselamatan dari berbagai elemen dari sistem saraf perifer. Dalam beberapa puluh tahun terakhir, diketahui bahwa faktor ini memiliki dua fungsi, dalam hal perkembangan dan pematangan. Fungsi perkembangan sangat penting untuk keselamatan dari berbagai macam sel dari sistem saraf perifer. Sedangkan peran pematangan sebagai mediator nyeri yang penting dalam terjadinya nyeri akut dan kronik dan dalam hiperalgesia dalam berbagai macam jenis nyeri, yang mana saat ini sudah terdapat bukti bukti yang ekstensif. Pada manusia, kadar NGF meningkat pada berbagai kondisi nyeri akut dan kronik. Hubungan fungsional antara peningkatan kadar NGF dan nyeri telah ditemukan melalui berbagai macam studi pada hewan dan manusia. ^(3, 4)

Untuk meningkatkan kualitas manajemen nyeri pascaoperasi, beberapa konsep telah dikembangkan, seperti preemtif analgesia, preventif analgesia dan multimodal analgesia. Preemtif analgesia adalah pemberian analgesik sebelum pembedahan atau trauma jaringan. Preventif analgesia merupakan konsep yang lebih luas dimana analgesik dapat diberikan sepanjang periode perioperatif (preoperasi, intraoperasi dan pascaoperasi). Dimana tujuan dari preventif analgesia adalah untuk meminimalkan sensitisasi yang diakibatkan stimulus noxius selama periode perioperative. Pemberian analgesia multimodal dengan cara menggunakan kombinasi obat analgetik golongan opioid dengan non-opioid bertujuan meningkatkan efikasi analgetik, mengurangi kebutuhan opioid, dan juga mengurangi efek samping opioid. Konsep terbaru analgesia pascabedah adalah kombinasi beberapa jenis analgetik seperti opioid, obat anti-inflamasi nonsteroid (OAINS), parasetamol, ketamin dosis rendah, dan juga pemberian anestetik lokal perioperatif. Obat-obat tersebut masing-masing memiliki keterbatasan sehingga terus dikembangkan penelitian untuk mendapatkan obat adjuvan yang mempunyai efek analgetik serta dapat meningkatkan kualitas analgesia opioid, mengurangi kebutuhan opioid, mencegah atau mengurangi toleran. Obat analgesia yang baik adalah yang mempunyai efek meningkatkan kualitas analgesia opioid, toleransi

baik terhadap opioid, mengurangi ansietas, dan juga tidak ada efek samping yang dimiliki oleh analgesia yang lain, mungkin dapat menjadi adjuvant analgesia perioperatif. ^(5, 6, 34)

Obat dengan karakteristik seperti di atas antara lain adalah golongan gabapentinoid seperti gabapentin dan pregabalin. Kedua obat ini adalah obat yang sering digunakan sebagai antikonvulsan yang kemudian diketahui dapat digunakan untuk penatalaksanaan nyeri akut pasca operatif dan nyeri kronik. Pengobatan nyeri tradisional dengan opioid saja saat ini sudah tidak memadai lagi. Untuk mengoptimalkan perawatan nyeri dan hasil pasca operasi, analgesik baru dan kombinasi baru analgesik yang sudah ada terus dicari. ⁽⁷⁾

Gabapentin adalah obat dengan struktur kimia yang meniru neurotransmitter GABA (gamma amino butyric acid) dan bekerja pada reseptor otak yang sama. Namun, modus tindakannya tidak sepenuhnya dipahami. Di antara mekanisme lain seperti penurunan sintesis neurotransmitter glutamat, gabapentin bekerja dengan mengikat subunit $\alpha 2\delta$ saluran Ca^{2+} yang bergantung pada tegangan. Ini telah diperkenalkan sebagai obat antiepilepsi tetapi terbukti efektif dalam mengendalikan nyeri neuropatik. ⁽⁷⁾

Penelitian yang dilakukan oleh Hafez dkk tahun 2017 dengan membandingkan efek gabapentin oral 900 mg dengan 600 mg pada pasien yang menjalani seksio sesarea dengan anestesi spinal didapatkan bahwa gabapentin oral 900 mg lebih efektif daripada 600 mg dalam mengurangi nyeri pasca bedah caesar, konsumsi opioid, mual, dan muntah. ⁽⁷⁾

Penelitian lainnya oleh Ardi Zulfariansyah dkk, tahun 2013 untuk menilai efek gabapentin 600 mg dan 1200 mg per oral preoperatif terhadap nilai VAS dan pengurangan kebutuhan petidin pascaoperatif didapatkan gabapentin 1.200 mg per oral preoperatif lebih baik bila dibandingkan dengan 600 mg dalam mengurangi nilai VAS pascaoperatif pada operasi modifikasi radikal mastektomi, namun tidak mengurangi kebutuhan petidin. ⁽⁸⁾

Karena gabapentin tampaknya mencegah nyeri nosiseptif dan inflamasi akut dan mungkin mengurangi nyeri pasca operasi, oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk melihat perbandingan efek pemberian gabapentin oral 900 mg preoperasi dengan pemberian gabapentin oral 900 mg preoperasi dan gabapentin oral 100 mg/8 jam/oral pascaoperasi pada pasien yang menjalani operasi dekompresi dan stabilisasi posterior dengan anestesi umum, efeknya pada kadar NGF, nyeri, sedasi, mual dan muntah pascaoperasi. Sebagai nilai novel tambahan, sampai saat ini belum ada penelitian yang menghubungkan antara penggunaan gabapentin dengan kadar NGF.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini antara lain:

1. Apakah ada perbedaan kadar NGF pada pasien yang mendapatkan gabapentin 900 mg oral preoperasi dibanding dengan gabapentin 900 mg oral preoperasi dan gabapentin 100 mg/8 jam/oral pascaoperasi, dibanding dengan kontrol pascaoperasi dekompresi dan stabilisasi posterior dengan anestesi umum?
2. Apakah ada perbedaan skor NRS pada pasien yang mendapatkan gabapentin 900 mg oral preoperasi dibanding dengan gabapentin 900 mg oral preoperasi dan gabapentin 100 mg/8 jam/oral pascaoperasi, dibanding dengan kontrol pascaoperasi dekompresi dan stabilisasi posterior dengan anestesi umum?
3. Apakah ada perbedaan efek samping (sedasi dan PONV) pada pasien yang mendapatkan gabapentin 900 mg oral preoperasi dibanding dengan gabapentin 900 mg oral preoperasi dan gabapentin 100 mg/8 jam/oral pascaoperasi, dibanding dengan kontrol pascaoperasi dekompresi dan stabilisasi posterior dengan anestesi umum?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan efektivitas dan efek samping antara pemberian gabapentin 900 mg oral preoperasi dengan pemberian gabapentin 900 mg oral preoperasi dilanjutkan gabapentin 100 mg/8 jam/oral pascaoperasi selama 24 jam pada pasien yang menjalani pembedahan dekompresi dan stabilisasi posterior vertebra dengan anestesi umum.

2. Tujuan Khusus

- a. Membandingkan kadar NGF pada pasien yang diberikan gabapentin 900 mg oral preoperasi dengan yang diberikan gabapentin 900 mg oral preoperasi dan gabapentin 100 mg/8 jam/oral pascaoperasi, dibanding dengan kontrol pascaoperasi dekompresi dan stabilisasi posterior dengan anestesi umum
- b. Membandingkan NRS pascaoperasi pada pasien yang diberikan gabapentin 900 mg oral preoperasi dengan yang diberikan gabapentin 900 mg oral preoperasi dan gabapentin 100 mg/8 jam/oral pascaoperasi, dibanding dengan kontrol pascaoperasi dekompresi dan stabilisasi posterior dengan anestesi umum
- c. Membandingkan skor sedasi pada pasien yang diberikan gabapentin 900 mg oral preoperasi dengan yang diberikan gabapentin 900 mg oral preoperasi dan gabapentin 100 mg/8 jam/oral pascaoperasi, dibanding dengan kontrol pascaoperasi dekompresi dan stabilisasi posterior dengan anestesi umum
- d. Membandingkan efek PONV pada pasien yang diberikan gabapentin 900 mg oral preoperasi dengan yang diberikan gabapentin 900 mg oral preoperasi dan gabapentin 100 mg/8 jam/oral pascaoperasi, dibanding dengan kontrol pascaoperasi dekompresi dan stabilisasi posterior dengan anestesi umum
- e. Melihat ada tidaknya hubungan korelasi antara NGF dan NRS.

1.4 Hipotesis Penelitian

1. Pasien yang mendapatkan gapentin 900 mg oral preoperasi dan gabapentin 100 mg/8 jam/oral pascaoperasi memiliki kadar NGF yang lebih rendah dibanding dengan yang mendapatkan gapentin 900 mg oral preoperasi pascaoperasi dekompresi dan stabilisasi posterior dengan anestesi umum
2. Pasien yang mendapatkan gapentin 900 mg oral preoperasi dan gabapentin 100 mg/8 jam/oral pascaoperasi memiliki NRS yang lebih rendah dibanding dengan yang mendapatkan gapentin 900 mg oral preoperasi pascaoperasi dekompresi dan stabilisasi posterior dengan anestesi umum
3. Pasien yang mendapatkan gapentin 900 mg oral preoperasi dan gabapentin 100 mg/8 jam/oral pascaoperasi memiliki skor sedasi yang lebih tinggi dibanding dengan yang mendapatkan gapentin 900 mg oral preoperasi pascaoperasi dekompresi dan stabilisasi posterior dengan anestesi umum
4. Pasien yang mendapatkan gapentin 900 mg oral preoperasi dan gabapentin 100 mg/8 jam/oral pascaoperasi memiliki skor PONV yang lebih rendah dibanding dengan yang mendapatkan gapentin 900 mg oral preoperasi pascaoperasi dekompresi dan stabilisasi posterior dengan anestesi umum
5. Terdapat hubungan antara kadar NGF dengan skor NRS.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah tentang pemberian gabapentin 900 mg oral preoperasi dilanjutkan gabapentin 100 mg/8 jam/oral selama 24 jam pascaoperasi dan pemberian gabapentin oral 900 mg preoperasi terhadap kadar NGF, nyeri dan efek samping pascaoperasi dekompresi dan stabilisasi posterior vertebra dengan anestesi umum.
2. Memberikan informasi ilmiah tentang hubungan antara kadar NGF dengan NRS.
3. Penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut tentang penggunaan gabapentin oral preoperasi dan pascaoperasi terhadap kadar NGF, nyeri, dan efek sampingnya.

4. Penelitian ini diharapkan mampu memberikan hasil yang dapat diaplikasikan secara klinis.
5. Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan terutama ilmu anestesi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Nyeri Pembedahan

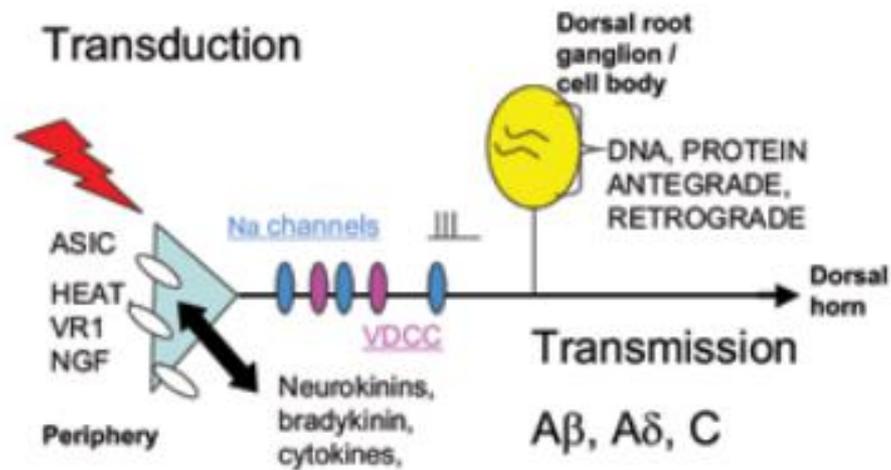
Pembedahan merupakan suatu peristiwa yang bersifat bifasik terhadap tubuh yang berimplikasi pada pengelolaan nyeri. Pertama, selama operasi berlangsung, terjadi kerusakan jaringan tubuh yang menghasilkan suatu stimulus noksius. Kedua, terjadi respon inflamasi pada jaringan tersebut pascabedah yang bertanggung jawab terhadap munculnya stimulus noksius. 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 (PG), serotonin, histamin, bradikinin, purin, sitokin, *eicosanoid*, dan neuropeptida yang bekerja pada reseptor spesifik pada saraf sensorik dan juga memiliki interaksi yang penting. Kedua proses yang terjadi ini, selama masa pembedahan 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. Akibat perubahan sensitisasi ini, nyeri pascabedah ditandai dengan gejala *hiperalgesia* (suatu stimulus noksius lemah yang normal menyebabkan nyeri, kini dirasakan sangat nyeri), *allodinia* (suatu stimulus lemah yang normal tidak menyebabkan nyeri, kini terasa nyeri) dan *prolonged pain* (nyeri menetap walaupun stimulus sudah dihentikan).^(11, 12)

Pola perilaku nyeri setelah insisi bedah pada hewan pengerat mengindikasikan terjadinya sensitisasi perifer dan sentral. Berbagai model studi pada hewan telah dikembangkan untuk mengidentifikasi fondasi neurobiologis untuk membantu memahami lebih baik patofisiologi dari nyeri postoperasi dan terjadinya sensitisasi nyeri yang dicetuskan oleh pembedahan. Model nyeri insisi yang dikembangkan oleh Brennan *et al.* dan Pogatzki-Zahn *et al.* mendemonstrasikan rangsangan nosiseptif postinsisi mengakibatkan perubahan

selular dan molekular yang berbeda dari model nyeri lainnya. Banyak yang mengalami nyeri kronik setelah pembedahan yang mana dapat diakibatkan, atau paling tidak sebagian diakibatkan oleh karena kurang adekuatnya terapi nyeri akut postoperasi. Salah satu alasan kurang adekuatnya terapi adalah keterbatasan translasi dari penemuan ilmiah dasar dan klinis ke dalam praktek klinis. Telah diketahui bahwa nyeri setelah pembedahan tidak hanya melibatkan respon inflamasi atau hanya terisolasi pada cedera nervus, namun sering kali merupakan gabungan dari keduanya. Telah dipahami dengan baik bahwa intensitas nyeri yang dihasilkan oleh cedera jaringan tergantung oleh dua komponen. Yang pertama berhubungan langsung dengan intensitas input nosiseptif yang dihasilkan dari insisi. Yang kedua secara spesifik didukung oleh mekanisme sensitisasi perifer dan sentral yang meningkatkan sensasi nyeri postinsisi untuk level input nosiseptif tertentu. ^(13, 14)

Terdapat 5 proses yang terjadi pada nosiseptif: ^(15, 16, 17)

1. Proses transduksi, merupakan proses pengubahan rangsang nyeri menjadi suatu aktifitas listrik yang akan diterima di ujung saraf oleh reseptor khusus oleh neuron afferen primer. Rangsang ini dapat berupa rangsang mekanik (tekanan), mediator inflamasi (prostaglandin, nerve growth faktor, sitokin, interleukin), ATP (adenosine triphosphate), proton dan suhu yang akan ditransduksi oleh reseptor spesifik seperti *acid sensing ion channels* (ASIC) sebagai reseptor temperatur, Transient receptor potential cation channel (TRP), *tyrosine kinase* (TrkA) sebagai reseptor inflamasi atau reseptor tekanan. Awal kerusakan dan inflamasi menyebabkan serabut C dan A δ mengalami perubahan yang disebut *sensitisasi*, peningkatan aktivitas nosiseptor dan perubahan aktivitas kanal ion dan reseptor membran. Proses transduksi ini dapat dihambat oleh NSAID dan gabapentin.



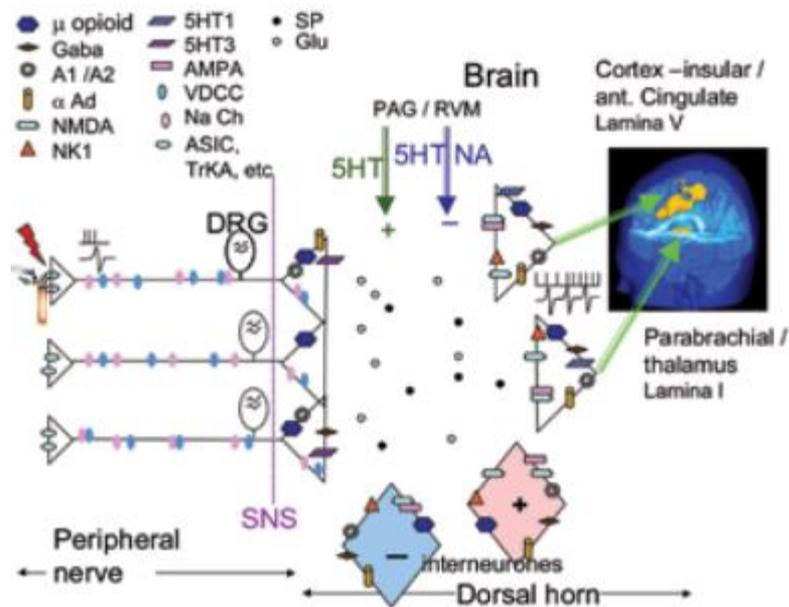
Gambar 2. 1 Transduksi⁽¹⁷⁾

2. Proses transmisi, merupakan penyaluran isyarat listrik yang terjadi pada proses transduksi melalui serabut A δ bermielin dan serabut C tak bermielin melalui *sodium channels* (NaCh) dan *voltage gated calcium* (VDCC) and *potassium channels* dari neuron perifer ke dorsal root ganglion dan dorsal horn di medula spinalis. Proses ini dapat dihambat oleh obat anestesi lokal.

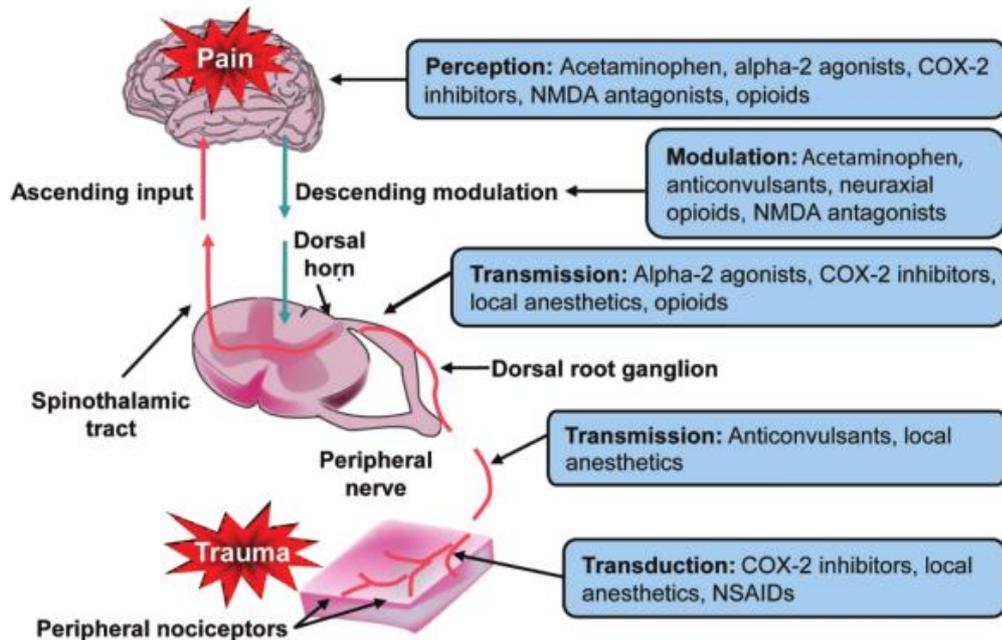
3. Proses modulasi adalah proses interaksi antara sistem analgesia endogen yang dihasilkan oleh tubuh dengan isyarat nyeri yang masuk di dorsal horn medula spinalis. Neurotransmitter seperti substans P (SP) atau glutamat (Glu) dilepaskan dari aferen primer dan berdifusi sepanjang sinaps. Berbagai reseptor dapat dirangsang, seperti N-methyl D-aspartate (NMDA), α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4- propionic acid (AMPA), neurokinin 1 (NK1), adenosine (A1/A2). Neurotransmitters lain juga dilepaskan secara lokal seperti enkephalins (reseptor μ opioid), gamma-aminobutyric acid (GABA) yang merupakan inhibitor atau via descending pathways seperti noradrenalin (reseptor α Ad), serotonin (5HT1 or 3 receptors). Korne 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, noradrenergik dan serotonergik. Aktivasi sistem ini akan meningkatkan modulasi inhibisi pada

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

4. Persepsi, hasil akhir dari interaksi yang kompleks dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang di transmisikan ke otak melalui 2 *ascending pathways* (spinothalamic, dari lamina V ke kortex, dan parabrachial, dari lamina I ke area hypothalamic) dan *descending pathways* (dari otak melalui area peri-aqueductal grey (PAG) dan rostro-ventral medulla (RVM)) yang pada akhirnya menghasilkan suatu proses subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri.



Gambar 2. 2 Pain pathway⁽¹⁷⁾



Gambar 2. 3 Diagram lokasi aksi multimodal analgesia pada pain pathway ⁽¹⁸⁾

Prosedur pembedahan tulang belakang mayor meningkat secara signifikan dalam dua dekade ini, hal ini disebabkan oleh tiga sebab utama: peningkatan demografik usia dari seluruh populasi, diperkenalkannya metode minimal invasif seperti prosedur perkutaneus, dan peningkatan luaran (penurunan lama tinggal di rumah sakit dan dapat kembali ke pola hidup yang diharapkan) pascaoperasi tulang belakang. Fusi lumbar dan cervical adalah prosedur tulang belakang yang paling sering dilaporkan dan peningkatan ini disebabkan karena variasi gaya hidup. Meta analisis terakhir tentang efektifitas teknik minimal invasif untuk stenosis lumbalis menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna dalam hal perbaikan luaran untuk teknik pembedahan yang umum dilakukan. Hal lain yang perlu dipertimbangkan pada tulang belakang yang kompleks termasuk lama prosedur, waktu anestesi, posisi prone yang berkepanjangan dan kehilangan darah yang dapat berkontribusi untuk terjadinya kejadian yang tidak diharapkan pascaoperasi. ⁽¹⁾

pascaoperasi tulang belakang mayoritas pasien mengeluhkan nyeri sedang

berat, yang menetap selama 3 – 4 hari. Tingkat nyerinya sejalan dengan jumlah vertebra yang dioperasi dan tingkat invasifitas prosedur yang digunakan. Tidak tampak perbedaan yang bermakna antara tingkat nyeri pada operasi tulang belakang daerah servikal, torakal, dan lumbal. Teknik bedah saraf minimal invasif dihubungkan dengan nyeri pascaoperasi yang minimal. Ambulasi dini untuk memfasilitasi luaran pembedahan yang lebih baik, penghilang nyeri yang adekuat dan keamanan pasien menjadi suatu hal yang penting. Analisa dari data yang terbatas dari laporan *clinical trials* yang ada menunjukkan bahwa masih banyak pasien yang menderita karena nyeri walaupun telah dikembangkannya program manajemen nyeri pascaoperasi. ⁽¹⁹⁾

Akibat penyembuhan dan stabilisasi di bagian luka, jumlah neurotransmitter yang dilepaskan berkurang, sementara sistem modulasi masih terus aktif sehingga nyeri secara bertahap akan berkurang. Nyeri pasca operasi memicu perubahan sensitivitas sistem saraf pusat dan memperkuat sinyal nyeri dari jaringan perifer. Akibat perubahan sensitasi ini maka nyeri pasca bedah ditandai dengan gejala hiperalgesia, allodinia dan *prolonged pain*. Oleh karena itu pengelolaan nyeri pasca bedah seyogyanya ditujukan kearah pencegahan atau meminimalkan terjadinya kedua proses tersebut. ⁽²⁰⁾

2.2. Preemptif dan Preventif

Terjadi banyak kebingungan dan kontroversi mengenai istilah preemptif analgesia dan preventif analgesia. Keduanya bertujuan untuk menurunkan nyeri pascaoperasi, menurunkan konsumsi analgesik pascaoperasi dan menurunkan sensitifitas nyeri jangka panjang. Preemptif analgesia di definisikan sebagai pemberian analgesia sebelum insisi atau pembedahan, dimana lebih efektif jika dibandingkan dengan pemberian terapi yang sama jika diberikan setelah insisi atau pembedahan. Hal ini mencegah terjadinya perubahan input aferen, yang mana akan meningkatkan nyeri pascaoperasi. Sejalan dengan waktu konsep ini berkembang menjadi preventif analgesia, dimana mencakup semua multimodal intervensi antinosiseptif yang dilakukan pada semua waktu selama periode

perioperatif (sebelum atau sesudah insisi atau operasi) untuk menurunkan nyeri pascaoperasi dan konsumsi analgesik. ⁽³³⁾

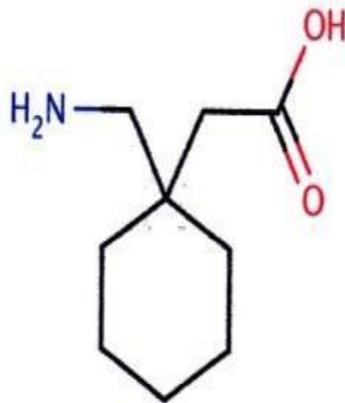
2.3. Gabapentin

Gabapentin adalah salah satu golongan dari gabapentinoid. Penggunaan gabapentin sebagai pengobatan nyeri neuropatik pertama sekali dimulai tahun 1990. Pada awalnya direncanakan sebagai suatu spasmolitik dan akhirnya terbukti lebih efektif sebagai obat anti kejang, kemudian gabapentin juga telah terbukti efektif dalam pengobatan nyeri neuropatik. Nyeri neuropatik merupakan nyeri yang diakibatkan oleh kerusakan saraf yang secara terus menerus menimbulkan rasa nyeri dan pada akhirnya menyebabkan hiperalgesia dan alodinia. ⁽²¹⁾

Beberapa tahun belakangan, banyak penelitian acak terkontrol mengindikasikan gabapentin sangat efektif sebagai analgetik pasca operasi. Gabapentin diberikan 1-2 jam pre operasi sebagai *pre-emptive analgesic* maupun diberikan pasca operasi sebagai adjuvant. Rasionalitas dibalik *pre-emptive analgesic* adalah pemberian anti nosiseptif sebelum pembedahan lebih efektif menurunkan nyeri pasca operasi dibanding pemberian pada awal pasca operasi. Intensitas paling tinggi nyeri akut pasca operasi terjadi saat awal timbulnya trauma. Pemberian gabapentin 1-2 jam sebelum operasi akan menyebabkan terjadinya waktu kadar puncak plasma obat (*P-peak*) tercapai saat stimulus pertama pembedahan sehingga kemampuan untuk menghambat pengeluaran neurotransmitter eksitatori dan mencegah sensitisasi neuron kornu dorsalis medulla spinalis dan otak semakin besar dibandingkan pemberian pada awal pasca operasi. ⁽²²⁾

a. Farmakokinetik

Gabapentin adalah suatu asam amino, suatu analog dari GABA yang efektif terhadap kejang parsial.



Gambar 2. 4 Rumus bangun gabapentin⁽²¹⁾.

Gabapentin pertama sekali digunakan hanya untuk mengatasi kejang oleh FDA atau *Food Drugs Administration* pada tahun 1993 dan kemudian penggunaannya berkembang sebagai pengobatan nyeri neuropatik. Gabapentin secara kimiawi strukturnya mirip dengan GABA, larut dalam lemak dan memiliki rasa pahit, struktur berbentuk kristal putih mirip gugus GABA dengan cincin cyclohexane dengan nama kimia gabapentin [1- (aminomethyl)cyclohexene acetic acid].⁽²¹⁾

Bila dikonsumsi secara oral, gabapentin diabsorpsi di usus kecil dalam jumlah besar dan cepat. Hal ini terjadi melalui mekanisme transport yang spesifik dan belum diketahui dengan jelas dan menjadi jenuh pada dosis yang lebih besar, dimana mekanisme difusi dan transport disebut sebagai L- amino acid transport. Gabapentin mempunyai bioavailabilitas oral berbanding terbalik dengan dosis. Hal ini berefek dalam mengurangi bioavailabilitas obat bila diberikan pada dosis tinggi. Bioavailabilitas obat ini pada dosis 300 mg sekitar 60%, pada dosis 600 mg sekitar 40% dan hanya sekitar 35% dengan 1.6 g diberikan 3 kali sehari. Gabapentin tidak memiliki ikatan protein yang spesifik dan konsentrasi dalam plasma maksimum (C_{max}) 2,7-2,99 mg/L dicapai dalam kira-kira 373.2 jam bila dikonsumsi secara oral. Pada subjek yang sehat, umur tidak mempengaruhi C_{max} atau waktu untuk mencapai C_{max} namun 25% peningkatan C_{max} dijumpai pada wanita dibandingkan pada pria dikarenakan oleh ukuran tubuh yang berbeda pada

pria dan wanita.⁽²¹⁾

Ketika obat gabapentin diabsorpsi, obat ini tidak berikatan dengan plasma (< dari 3%), dengan volume distribusi sekitar 0.6-0,81 kgL. Distribusi obat ke cairan cerebrospinal terbilang jarang dan relatif kecil yaitu 20% dari konsentrasi plasma dan diperkirakan volume distribusinya mencapai 0.09 - 0,14 ug/ml, serta konsentrasinya di jaringan lemak juga sangat kecil. Di jaringan otak gabapentin ditemukan berkisar 80% dari konsentrasi plasma. Pada percobaan tingkat hewan yaitu tikus, konsentrasi di pankreas dan ginjal berkisar 4 sampai 8 kali konsentrasi plasma tetapi pada manusia konsentrasi di daerah tersebut sangat rendah.⁽²¹⁾

Gabapentin tidak dimetabolisme oleh karena gabapentin tidak terlibat dalam metabolisme yang dilakukan oleh enzim-enzim mikrosom hati. Eliminasi obat dalam bentuk yang tidak berubah dan sebagian obat yang tidak diabsorpsi akan diekskresikan melalui feses. Gabapentin diekskresikan melalui ginjal, sehingga perlu menjadi perhatian dalam pemberian obat terhadap pasien yang memiliki gangguan ginjal, hal ini didasarkan bahwa ekskresi obat ini berbanding lurus dengan *creatinin clearance*. Gangguan fungsi ginjal menyebabkan konsentrasi gabapentin yang lebih tinggi dan waktu paruh yang lebih panjang. Fungsi ginjal memberikan efek klinis yang lebih berbeda dibandingkan dengan pengaruh usia pada pasien usia lanjut. Waktu paruh obat ini 4,8-8,7 jam, oleh karena itu dibutuhkan dosis 3 kali sehari.⁽²¹⁾

Hal yang menarik dari gabapentin adalah obat ini tidak secara spesifik berinteraksi dengan obat-obatan epilepsi yang lain atau dengan obat yang lain, disebabkan oleh ketidakmampuan obat untuk menghambat enzim-enzim hati serta memiliki daya ikatan protein plasma yang rendah. Tidak ada penelitian yang menyatakan interaksi gabapentin dengan obat antikonvulsan yang lain. Cimetidin dan antasida dapat menurunkan ekskresi gabapentin oleh karena cimetidin menurunkan laju filtrasi ginjal jika diberikan bersamaan atau 2 jam sebelum atau sesudah pemberian gabapentin maka bioavailabilitas gabapentin dapat berkurang sampai 20%.⁽²¹⁾

b. Mekanisme Kerja

Mekanisme aksi dari gabapentin masih belum diketahui secara pasti. Beberapa bukti menunjukkan efek dari gabapentin muncul akibat sinergi kompleks antara peningkatan sintesa GABA, antagonis reseptor non-NMDA dan ikatan sub unit *Voltage Dependent Calcium Channels* yang menghambat pelepasan neurotransmitter eksitatoris. Walaupun diharapkan bekerja sebagai agonis GABA, gabapentin tidak secara langsung bekerja pada reseptor GABA, juga tidak mempengaruhi re-uptake GABA tapi mempunyai efek memodifikasi pelepasan GABA baik presinaptik, maupun post sinaptik yang terdistribusi secara luas baik di sentral maupun susunan saraf pusat. *Up-regulation* dari sub unit mempunyai peranan penting dalam proses hipersensitisasi. ⁽²¹⁾

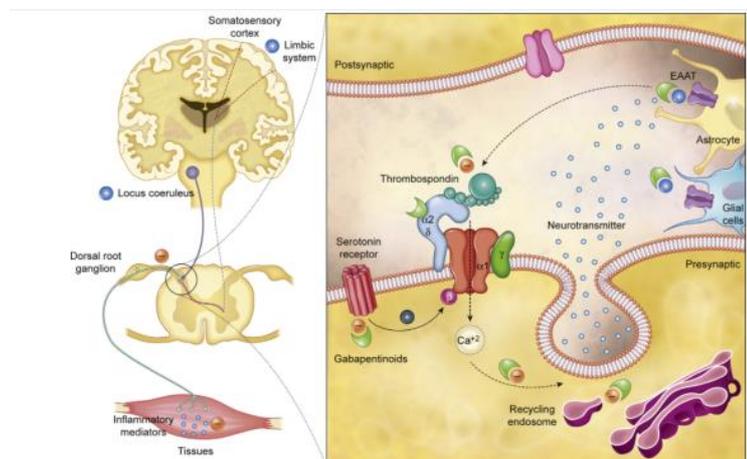
Gabapentin meningkatkan sintesa GABA dari glutamat dan meningkatkan pelepasannya dari astrosit. Beberapa penelitian biokimia menunjukkan adanya peningkatan konsentrasi GABA pada area tertentu di otak setelah pemberian gabapentin, oleh karena terjadi peningkatan asam glutat dekarboksilase serta terjadi penurunan penghancuran enzim asam glutat dekarboksilase yang pada akhirnya meningkatkan produksi GABA. Tetapi, walaupun gabapentin meningkatkan GABA ekstrasuluelel tetapi tidak ada bukti yang menyatakan bahwa gabapentin dapat meningkatkan GABA intraneuron serta berikatan dengan reseptor GABA walaupun obat ini dapat masuk ke otak melewati sawar darah otak. Efek ini ternyata berdampak kepada penurunan neurotransmitter seperti dopamin, serotonin, dan noradrenalin serta terjadi hambatan terhadap saluran natrium jika gabapentin digunakan dalam waktu lama. ⁽²¹⁾

Aksi yang paling penting dari gabapentin adalah ikatan sub unit *Voltage Dependent Calcium Channels*. Ikatan ini terjadi pada medulla spinalis, dengan densitas tinggi pada lamina superfisial di kornu dorsalis. Kerja gabapentin ini akan menghambat pelepasan neurotransmitter eksitatoris dan menurunkan availabilitas glutamat pada reseptor NMDA. Meskipun tidak ada bukti untuk mendukung efek langsung dari gabapentin pada jalur opioid, studi hewan

menunjukkan adanya efek tidak langsung. Rocha dkk menemukan meningkatnya peptida opioid ekstraseluler dalam otak tikus setelah pemberian dosis tunggal gabapentin. Shimoyama dkk menunjukkan efek sinergis antara morfin dan gabapentin yang secara signifikan lebih besar dari pada efek salah satunya saja. (21)

Peningkatan sitokin proinflamasi memiliki hubungan yang erat dengan terbentuknya nyeri neuropatik, sebagai bagian dari respon neuroinflamasi dan dapat dihambat oleh gabapentin. Nyeri neuropatik dan inflamasi berbeda etiologinya namun memiliki mekanisme dasar yang serupa. Gabapentin dapat menurunkan mediator inflamasi dan menekan aktifitas dorsal horn. Pada model nyeri inflamasi pada hewan, gabapentin efektif sebagai antinosesepatif. (23)

Deskripsi kerja gabapentin yang lebih akurat adalah mekanismenya dalam mendepresi input eksitatory presinaptik ke dorsal horn melalui interaksi dengan subunit $\alpha 2\delta$ -1 yang mengalami upregulasi setelah trauma. Gabapentin menghambat *forward trafficking* $\alpha 2\delta$ -1 dari dorsal root ganglion, mendaur ulang endosomal compartments, dan menstimulasi *uptake* glutamat oleh *excitatory amino acid transporters* (EAAT). Mekanisme yang tidak berhubungan dengan pelepasan neurotransmitter di dorsal horn seperti inhibisi dari *descending serotonergic facilitation*, stimulasi dari *descending inhibition*, efek anti-inflamasi dan pengaruhnya terhadap komponen afektif dari nyeri (gambar 5). (23)



Gambar 2. 5 Mekanisme Kerja Gabapentin⁽²¹⁾.

Banyak studi kasus telah dipublikasikan menggambarkan efek gabapentin dalam berbagai kondisi nyeri neuropatik. Contohnya termasuk nyeri regional kompleks sindrom atau *Complex Regional Pain Syndromes (CRPS)*, *deafferentation neuropathies*, *central post stroke pain* dan rasa sakit yang terkait dengan beberapa multiple sclerosis. Secara umum, pengobatan dengan gabapentin berhasil dalam mengurangi rasa sakit dan dosis yang digunakan adalah antara 900 dan 1200 mg dalam tiga dosis terbagi. Menyusul keberhasilan nyata dari gabapentin dijelaskan dalam laporan kasus, uji coba plasebo acak terkontrol yang dilakukan di berbagai kondisi nyeri neuropatik. ⁽²¹⁾

c. Farmakodinamik

Sebuah penelitian menemukan bahwa setelah pemberian gabapentin, efek anti-hiperalgesia muncul lebih cepat dibandingkan dengan efek antiepilepsinya. Efek anti-epilepsi dari gabapentin tergantung pada jumlah bentuk aktif di dalam astrosit. Hal ini mengindikasikan bahwa mungkin ada beberapa mekanisme yang berbeda pada gabapentin sebagai anti-epilepsi dan sebagai terapi nyeri neuropatik. ⁽²¹⁾

d. Penggunaan dan dosis terapeutik

Penggunaan secara umum sampai sekarang digunakan sebagai pengobatan kejang dan nyeri neuropatik. Penggunaan untuk mengobati kejang ini sudah diterapkan selama 12 tahun dan menurut sebuah meta analisis Leiderman tahun 1994 menyatakan bahwa dosis 900 sampai 1800 mg per hari sangat efektif untuk mengobati kejang. Dosis yang dianjurkan untuk mengobati kejang yang dianjurkan tiga kali sehari dengan dosis sampai 2400 mg/hari yang direkomendasikan untuk pasien dewasa dan anak > 12 tahun. Untuk anak umur 3-12 tahun dapat diberikan dengan dosis 25-35 mg/kg BB yang dapat diberikan dalam dosis terbagi tiga kali sehari. Titrasi cepat dari gabapentin dicapai dengan dosis 10 mg/kg BB pada hari pertama, kemudian 20 mg/kg BB pada hari kedua dan 30 mg/kgbb pada hari ketiga. Dosis sampai 40-60 mg/kgbb juga dinilai aman diberikan pada anak. ⁽²¹⁾

Penggunaan gabapentin dalam mengatasi nyeri sudah hampir 18 tahun, terutama dipakai dalam mengobati nyeri kronik seperti nyeri neuropatik yang sangat sulit untuk diatasi. Gabapentin telah disetujui untuk diberikan sebagai tatalaksana nyeri neuropatik pada orang dewasa (usia >18 tahun). Walaupun banyak modalitas untuk mengatasinya seperti trisiklik antidepresan, opioid tapi semuanya memberikan efek samping yang tidak baik. Gabapentin memberikan suatu pendekatan baru dalam mengatasi nyeri ini dengan efek samping yang dinilai minimal. Seperti yang dijelaskan sebelumnya gabapentin berperan dalam menghambat influks kalsium ekstraseluler. Dosis yang dianjurkan untuk mengobati nyeri kronik 300 mg diberikan tiga kali sehari selama satu sampai tujuh hari sesuai dengan dosis yang dapat ditoleransi. Titrasi awal bisa dilakukan lebih lambat bila dipertimbangkan akan kemunculan efek sampingnya dan dosis dapat dinaikkan menjadi 2400 mg/hari bahkan dapat menjadi 3600 mg/hari.⁽²¹⁾

Adanya sensitisasi dari komu dorsalis medulla spinalis telah dibuktikan memiliki peran dalam terjadinya nyeri akut yang berperan dalam terjadinya nyeri, yang mungkin juga berperan dalam munculnya nyeri kronik. Keadaan ini didasarkan dugaan bahwa terdapat proses yang saling tumpang tindih pada patofisiologi antara nyeri akut dan nyeri kronik. Dengan mengurangi hiperekstabilitas dari komu dorsalis medulla spinalis yang diinduksi oleh kerusakan jaringan, gabapentin memiliki peran dalam tatalaksana nyeri pascabedah walaupun dosis yang optimal masih memerlukan studi lebih lanjut. Keuntungan lain dari pemakaian gabapentin untuk mengatasi nyeri adalah mencegah ketergantungan pada opioid.⁽²¹⁾

e. Efek samping dan kontraindikasi

Meskipun gabapentin secara umum hanya sedikit saja memiliki interaksi dengan beberapa obat, gabapentin terkadang dapat menyebabkan sakit kepala, dizziness, mulut kering dan mengantuk yang dapat dikurangi dengan memberikan dosis yang lebih kecil dan titrasi secara perlahan-lahan. Karena sifatnya yang teratogenik, sebaiknya dihindari pemberiannya pada wanita hamil dan yang

sedang menyusui. Dapat juga dijumpai efek samping berupa mulut kering, serta gangguan kognitif dan cara berjalan pada pasien-pasien usia tua. Obat ini juga harus dikurangi dosisnya pada pasien-pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Dalam hal ini penyesuaian dosis dapat diatur sesuai dengan creatinine clearance.⁽²¹⁾

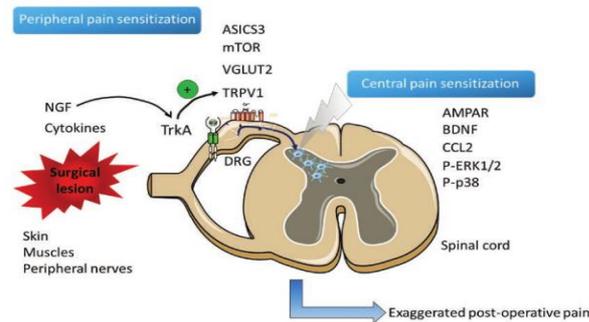
Beberapa efek samping yang pernah dilaporkan dalam penelitian antara lain yang pernah dilaporkan oleh penelitian Ramsay tahun 1995 adalah somnolence (20%), dizziness (18%), ataxia (13%), kelemahan (11%). Efek samping yang ditemukan oleh McLean dkk dengan melakukan penelitian terhadap 2216 pasien dalam meneliti keamanan gabapentin sebagai terapi tambahan untuk kejang somnolence (15.2%), dizziness (10.9%), asthenia (6.0%) tetapi, efek yang paling serius yaitu kejang (0,9%).⁽²¹⁾

2.4. Nerve Growth Factor (NGF)

NGF ditemukan ditahun 1953, oleh Rita Levi-Montalcini dan Stanley Cohen, di universitas Woshington, USA. NGF merupakan keluarga dari neurotropin (brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin-3, and neurotrophin-4/5) yang pertama kali ditemukan, yang berikatan dengan kompleks reseptor, yang berlokasi pada ujung distal axon yang menginervasi target, yang mana NGF diproduksi. NGF berperan penting dalam pertumbuhan dan menjaga *phenotype* dari sel neuron (modulasi axonal, *gene transcription*, pelepasan neurotransmitter, and plastisitas sinaptik) pada susunan saraf perifer, modulasi nosiseptor dan menjaga integritas fungsional dari saraf kolinergik di susunan saraf pusat. Awalnya NGF dibentuk sebagai prekursor, proNGF, yang mana dapat dilepaskan sebagai β -NGF matur ke intraselular oleh furin, dan ke ekstraselular oleh plasmin, atau tetap bertahan dalam bentuk prekursor proNGF. Terdapat 2 reseptor NGF, yaitu reseptor tropomiosin kinase-A (TrkA) dan reseptor neurotropin p75 (p75^{NTR}). TrkA memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap NGF matur dan akan mengaktifasi neurotropik signaling. p75 memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap proNGF dan akan mengaktifasi baik neurotropik signaling

dan apoptotik signaling. TrkA diekspresikan di neuron nosiseptif sensorik dan diperkirakan memediasi sebagian besar efek penting dari NGF terhadap sistem nosiseptif. Efek pronosiseptif signaling segera dari kompleks NGF/TrkA (modulasi aktifitas ion channel) terjadi di terminal nosiseptor perifer, dimana efek jangka panjangnya (modifikasi ekspresi gen) terjadi di soma DRG. (3, 4, 25, 29)

Setelah insisi dari kulit dan otot, terjadi beberapa perubahan genetik pada neuron sensori aferen primer dari *dorsal root ganglia* yang digambarkan dengan sifat *time-dependent* yang bertahan lama setelah insisi. Mengkombinasikan eksperimen behavioral dan neurofisiologikal menunjukkan bahwa nosiseptor pada otot memegang peranan penting terhadap terbentuknya nonevoked guarding behavior setelah insisi. Mekanismenya seperti aktifitas spontan dari serabut saraf C yang tersensitisasi setelah insisi. Sebaliknya insisi kulit tanpa cedera jaringan otot bertanggung jawab terjadinya hiperalgesia mekanik setelah insisi, cedera otot tampaknya tidak diperlukan. Serabut perifer C dan A γ yang tersensitisasi berkontribusi terhadap nonevoked pain dan heat and mechanical hyperalgesia pada hari-hari awal setelah pembedahan. Sejumlah studi mengungkap mekanisme yang terjadi pada sensitisasi serabut otot setelah insisi. Mereka pada dasarnya menemukan penurunan pH (pH ~6,8) dan peningkatan dari konsentrasi laktat (6 mM) yang berkorelasi baik dengan puncak peningkatan perilaku nyeri pada 1 hingga 2 hari setelah insisi. Begitu pula penurunan tegangan oksigen pada baik otot skeletal dan kulit dideteksi segera setelah insisi hingga beberapa hari. Peningkatan laktat bersama dengan penurunan pH, kondisi *ischemic-like* pada luka insisional ini kemungkinan berkontribusi untuk terjadinya sensitisasi perifer (contoh, serabut otot C) dan perilaku nyeri (contoh, nonevoked pain) setelah insisi. Faktor-faktor tersebut mempengaruhi aktivasi nosiseptor dan mempengaruhi *tissue remodeling*, penyembuhan luka, reinervasi dan respon imun, tergantung dari masing-masing jaringan. Dari faktor-faktor tersebut, ekspresi gene artemin dan *nerve growth factor* (NGF) meningkat pada baik insisi kulit dan otot (14, 24)

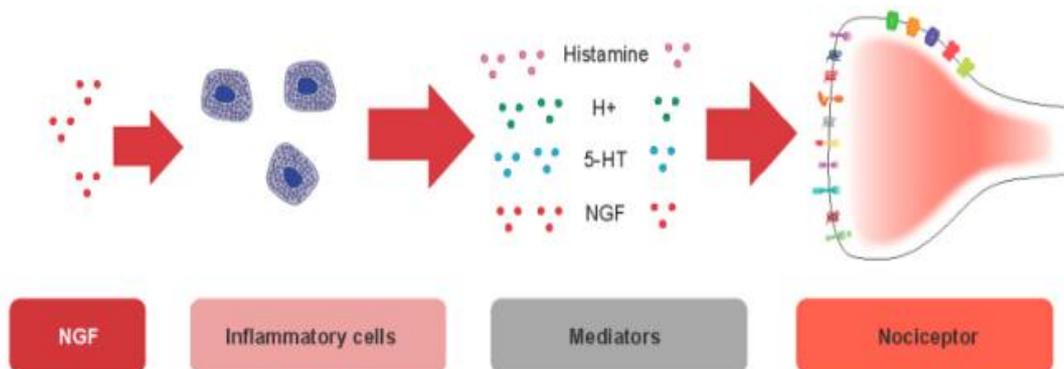


Gambar 2. 6 Mekanisme terjadinya sensitisasi perifer dan sentral⁽²⁴⁾

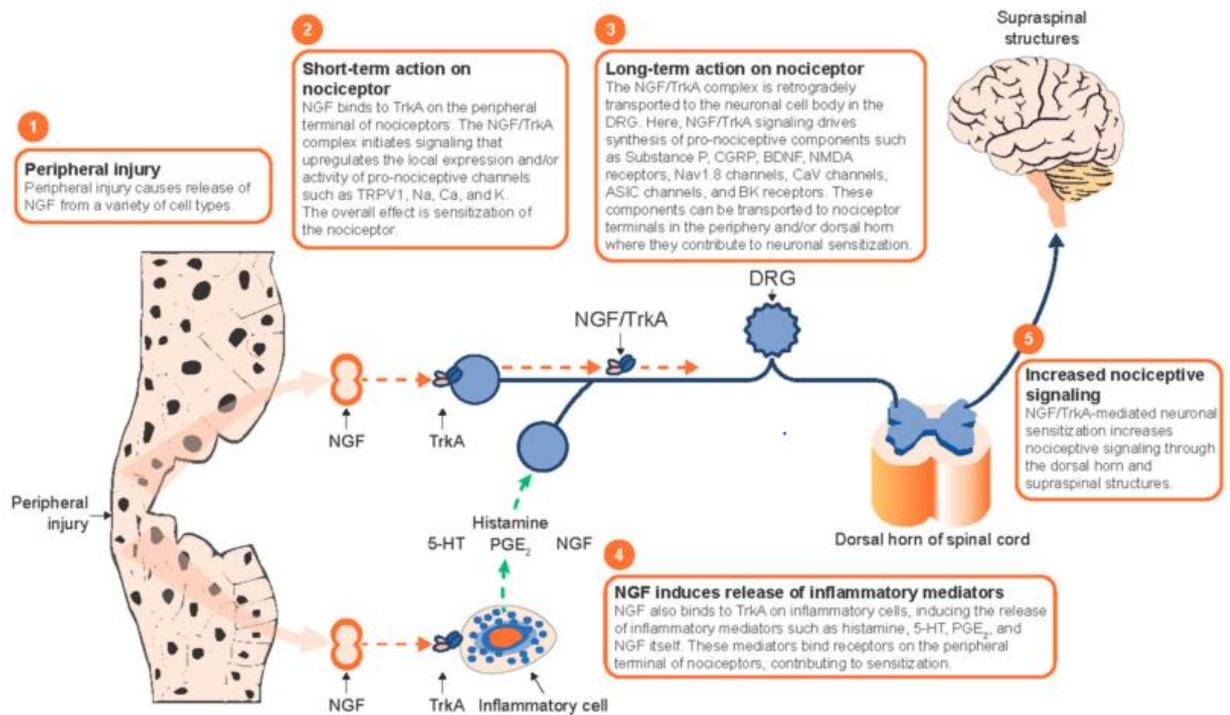
Pada manusia, kadar NGF meningkat pada berbagai macam kondisi nyeri akut dan kronik, seperti rheumatoid arthritis dan spondyloarthritis, neurogenic overactive bladder dan interstitial cystitis, cancer-induced pain, endometriosis dan pada pasien dengan degenerative intervertebral disc disease. Hubungan fungsional antara peningkatan kadar NGF dan nyeri tampak pada berbagai macam studi pada hewan dan manusia dengan memodulasi kadar NGF dan mengamati efeknya terhadap level nyeri. Pada manusia, injeksi IM dari NGF dalam sebuah *randomized double-blind trial* menunjukkan peningkatan *pressure pain sensitivity* pada otot yang di injeksi dibandingkan dengan kontrol, yang mana efek ini resisten terhadap anestesi lokal. NGF juga menginduksi hipersensitifitas non inflamasi mekanik dan termal yang terlokalisasi dan berlangsung pasca injeksi pada kulit manusia. Hal yang serupa juga diamati pada injeksi NGF ke otot maseter menginduksi hiperalgesia dan allodinia mekanik yang berlangsung selama paling tidak 7 hari. ^(3, 4)

Mekanisme molekular dimana NGF memodulasi nyeri dan hipersensitifitas berpusat pada efeknya pada neuron nosiseptif, baik secara langsung maupun tidak langsung melalui efeknya terhadap sel mast. Reseptor NGF, TrkA diekspresikan secara selektif pada neuron nosiseptif yang juga mengekspresikan TRPV1. TRPV1 merupakan suatu *non-selective ligand-gated cation channel* yang berespon terhadap stimuli mekanik, termal dan kimia dari intra dan ekstra seluler. Induksi dari stimulus mengaktifkan TRPV1 mengakibatkan influks kalsium dan pembentukan aksi potensial (transmisi sinyal nyeri) dari neuron nosiseptif. Peningkatan ekspresi NGF setelah cedera atau

inflamasi mempengaruhi fungsi TRPV1 melalui dua cara. Pertama, ikatan NGF pada reseptor TrkA di neuron nosisepsi mengaktifkan *phospholipase C* yang mengakibatkan sensitisasi TRPV1. Kedua, NGF meningkatkan ekspresi TRPV1 dan perpindahannya ke membran plasma (efek jangka pendek). Keduanya cenderung menurunkan ambang batas pembentukan aksi potensial dari neuron nosiseptif. NGF juga meningkatkan regulasi dari beberapa gen (substance-P, Nav 1.8, BDNF) di neuron nosiseptif (efek jangka panjang) yang kemudian lebih mensensitisasi neuron tersebut dan memfasilitasi aktivasi dari *second-order neuron* di susunan saraf pusat. Didapatkan bukti-bukti bahwa NGF memodulasi nosiseptif, secara tidak langsung dengan mempengaruhi aksi dari sel yang mengalami inflamasi dan berperan sebagai mediator inflamasi yang akan menginduksi pelepasan mediator- mediator nyeri seperti histamin, bradikinin, ATP, serotonin, proton, prostaglandin dan NGF itu sendiri dari sel mast, yang mampu mengaktifasi reseptor dan channel ion pada terminal nosiseptor perifer, yang akan mengakibatkan depolarisasi neural dan sensitisasi sehingga membentuk *positive-feedback loop* yang akan makin mensensitisasi neuron nosiseptif. ^(3,4, 25)

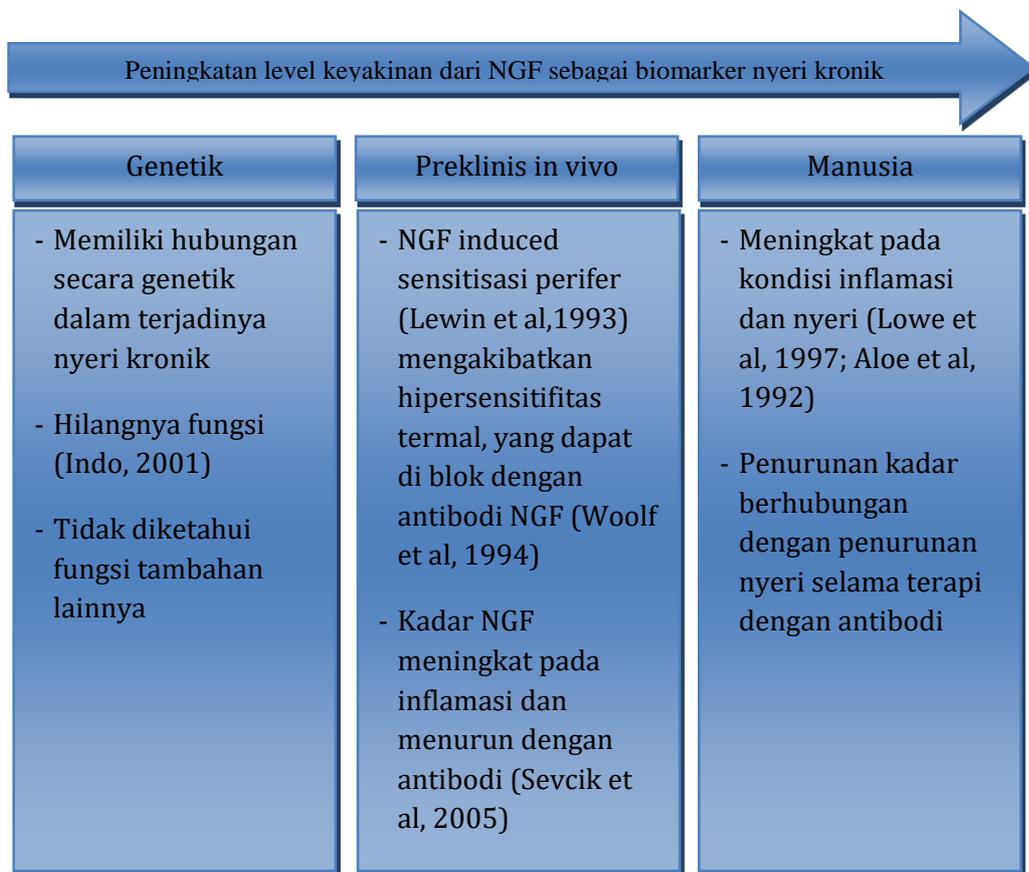


Gambar 2. 7 Efek NGF terhadap sel inflamasi⁽²⁵⁾



Gambar 2. 8 Efek NGF terhadap nosiseptif⁽²⁵⁾

Banyaknya bukti yang menunjukkan bahwa NGF memiliki peranan penting dalam mediasi dan potensiasi nyeri mengakibatkan NGF digunakan sebagai *mechanistic-based biomarker* (gambar 8) dan dikembangkannya antagonis dari NGF sebagai analgesik dan anti hiperalgisik yang potensial. Salah satu bentuk antagonis NGF yang digunakan adalah antibodi anti-NGF, yang akan memblok signal dari NGF dalam perjalanan nyeri. ⁽²⁶⁾



Gambar 2. 9 Validasi cross-species dari evaluasi biomarker⁽²⁶⁾

2.5. Post Operative Nausea And Vomiting (PONV)

2.5.1. Pengertian PONV

Komplikasi paling umum yang dialami pasien berhubungan dengan anestesi dan operasi adalah mual dan muntah pasca operasi atau *Post Operative Nausea and Vomiting* (PONV). Komplikasi ini sangat menyusahkan, dan sangat dicegah untuk terjadi. PONV didefinisikan sebagai mual dan atau muntah terjadi dalam waktu 24 jam setelah operasi.⁽²⁷⁾

Mual dan muntah pasca operasi (PONV) tetap merupakan masalah klinis yang signifikan yang dapat mengurangi kualitas hidup pasien di fasilitas rumah sakit/ perawatan, serta pada hari dimana pasien dapat segera dipulangkan. Selain itu, PONV dapat meningkatkan biaya perioperatif, meningkatkan morbiditas perioperatif, meningkatkan lama perawatan di *Post Anesthesia Care Unit (PACU)*,

memperpanjang rawat inap, memperlama waktu tinggal/ *delay discharge*, menunda waktu dimana pasien dapat kembali bekerja, dan menyebabkan admisi kembali. Penelitian yang dilakukan oleh Islam dan Jain (2004) melaporkan bahwa angka kejadian PONV berkisar antara 20 – 30%.⁽²⁷⁾

2.5.2. Fisiologi PONV

Mual adalah sensasi subjektif dan tidak menyenangkan terkait dengan kesadaran dari dorongan untuk muntah. Muntah didefinisikan sebagai refleks mengejeksi secara paksa isi lambung melalui mulut. Muntah biasanya dimulai oleh *retching*. Hal ini dikendalikan oleh sekelompok inti yang terkait erat dalam batang otak disebut sebagai “pusat muntah” yang kaya akan reseptor dopaminergik, histamin, 5HT (*5hidroksitriptamin*), neurokinin dan kolinergik muskarinik. Ketika pusat muntah dirangsang, serangkaian kompleks impuls saraf mengkoordinasikan relaksasi simultan dari otot-otot lambung serta kontraksi perut otot dan diafragma, mengeluarkan muntah dari perut. Gejala muntah bersifat subjektif untuk setiap pasien.⁽²⁷⁾

Muntah diawali dengan adanya stimulus otonom yang akan menimbulkan salivasi, vasokonstriksi kutaneus, takikardi, midriasis, hambatan terhadap sekresi asam dari sel parietal lambung dan mempengaruhi motilitas serta menimbulkan perasaan mual. Glotis menutup mencegah aspirasi dari bahan muntahan ke dalam *trachea*. Pernafasan ditahan di tengah inspirasi. Otot – otot dinding abdomen berkontraksi, karena dada dipertahankan pada posisi yang tetap maka akan terjadi kenaikan tekanan intra abdomen. Hal ini menyebabkan isi lambung keluar dengan penuh tenaga ke esophagus sedangkan esophagus dan sphingter kardial lambung melemas, peristaltik membaik dan isi lambung dikeluarkan lewat mulut.⁽²⁷⁾

2.5.3. Faktor Risiko

Faktor risiko terkait PONV dibagi menjadi 4 faktor antara lain faktor pasien, operasi, farmakologi dan faktor lain. Faktor – faktornya bisa diklasifikasi berdasarkan frekuensi terjadinya PONV pada pasien yaitu :⁽²⁷⁾

- a) Lama operasi

Lamanya operasi berlangsung juga mempengaruhi terjadinya PONV, dimana prosedur operasi yang lebih lama lebih sering terjadi PONV dibandingkan dengan operasi yang lebih singkat. Pembedahan lebih dari 1 jam akan meningkatkan resiko terjadinya PONV karena masa kerja dari obat anestesi yang punya efek menekan mual muntah sudah hampir habis, kemudian semakin banyak pula komplikasi dan manipulasi pembedahan dilakukan. Collins (2011) menyatakan bahwa lama operasi dapat meningkatkan resiko PONV karena pasien tidak dapat memposisikan diri akibat anestesi dan terjadi blokade neuromuskular. Kurangnya gerakan dapat menyebabkan penyatuan darah dan sensasi pusing yang dapat merangsang disequilibrium vestibular. Ekuilibrium ini dapat menyebabkan aktivasi CTZ lebih lanjut dengan saraf vestibular sehingga memicu PONV.

b) Faktor pembedahan

Durasi operasi dan jenis operasi merupakan faktor utama terjadinya operasi. Operasi yang lebih lama dapat menyebabkan pasien menerima agen anestesi emetogenik yang potensial selama waktu yang lebih lama, sehingga meningkatkan persentase pasien dengan PONV.

c) Faktor anestesi

Faktor anestesi yang berpengaruh pada kejadian PONV termasuk premedikasi, tehnik anestesi, pilihan obat anestesi (nitrous oksida, volatile anestesi, obat induksi, opioid, dan obat-obat reversal), status hidrasi, nyeri pasca operasi, dan hipotensi selama induksi dan operasi adalah resiko tinggi untuk terjadinya PONV

- Premedikasi

Opioid yang diberikan sebagai obat premedikasi pada pasien dapat meningkatkan kejadian PONV karena opioid sendiri mempunyai reseptor di CTZ, namun berbeda dengan efek obat golongan

benzodiazepine sebagai anti cemas, obat ini juga dapat meningkatkan efek hambatan dari GABA dan menurunkan aktifitas dari dopaminergik, dan pelepasan 5-HT₃ di otak

- Obat anestesi inhalasi

Anestesi general dengan obat inhalasi anestesi berhubungan erat dengan muntah pasca operasi. PONV yang berhubungan dengan obat inhalasi anestesi muncul setelah beberapa jam setelah operasi, walaupun ini sesuai dengan lamanya pasien terpapar dengan obat tersebut. Kejadian PONV paling sering terjadi setelah pemakaian nitrous oksida. Nitrous oksida ini langsung merangsang pusat muntah dan berinteraksi dengan reseptor opioid. Nitrous oksida juga masuk ke rongga-rongga pada operasi telinga dan saluran cerna, yang dapat mengaktifkan sistem vestibular dan meningkatkan pemasukan ke pusat muntah

- Obat anestesi intra vena

Ada perbedaan antara obat anestesi inhalasi, obat anestesi intra vena (TIVA) dengan propofol dapat menurunkan kejadian PONV. Mekanisme kerjanya belum pasti, namun mungkin kerjanya dengan antagonis dopamine D₂reseptor di area postrema

- Obat pelumpuh otot

Obat pelumpuh otot golongan non depolarizing biasa digunakan pada prosedur anestesi general, dimana terdapat penggunaan obat penghambat kolinesterase sebagai antagonis obat pelumpuh otot tersebut. Obat penghambat kolinesterase ini dapat meningkatkan PONV, namun etiologinya belum jelas

d) Faktor pasca anestesi

Nyeri pascaoperasi seperti nyeri visceral dan nyeri pelvis dapat menyebabkan PONV. Nyeri dapat memperpanjang waktu pengosongan lambung yang dapat menyebabkan mual setelah pembedahan. Pergerakan tiba-tiba, perubahan posisi setelah operasi, dan pasien ambulatori dapat

menyebabkan PONV, terutama pasien yang masih mengkonsumsi opioid. Walaupun begitu, intervensi untuk mencegah PONV tidaklah perlu untuk semua populasi pasien, bahkan tanpa profilaksis pasien belum tentu mengalami simptom tersebut

Terlebih lagi intervensi yang dilakukan kurang efikasinya, terutama yang monoterapi. Oleh karena itu, penting untuk memberikan intervensi pada pasien yang mungkin mengalami PONV. Bagaimanapun, pengertian mengenai faktor risiko PONV belumlah lengkap, untuk mengerti tentang patofisiologi dan faktor risiko PONV dipersulit oleh banyaknya faktor karena banyaknya reseptor dan stimulus. Setidaknya ada 7 neurotransmitter yang diketahui, serotonin, dopamin, muskarinik, asetilkolin, neurokinin – 1, histamin dan opioid.⁽²⁷⁾

Nilai	Skor Mual	Skor Muntah	Skor PONV
0	Tidak ada	Tidak ada	Tidak mual/muntah/ <i>retching</i> /tidak diberikan antiemetik
1	Mual ringan intermiten	Muntah satu kali	Mual
2	Mual sedang konstan	Beberapa kali muntah	<i>Retching</i>
3	Mual berat	<i>Retching</i> / muntah berulang	Muntah

Tabel 2. 1 Skor PONV⁽²⁸⁾

2.6.Skor Sedasi Ramsay

Skor Sedasi Ramsay adalah skor paling pertama yang ditemukan dan dibuat untuk menilai test rangsang pada pasien (test of rousability). Terdapat 6 tingkat sedasi pada skor ini tergantung tingkat rangsang dari penderita tersebut (how

rousable the patient is). Skor ini bisa diaplikasikan tidak saja di ICU tetapi bisa di

Skor / Tingkat Sedasi	Respon Pasien
----------------------------------	----------------------

setiap tempat pemberian sedatif atau narkotik.

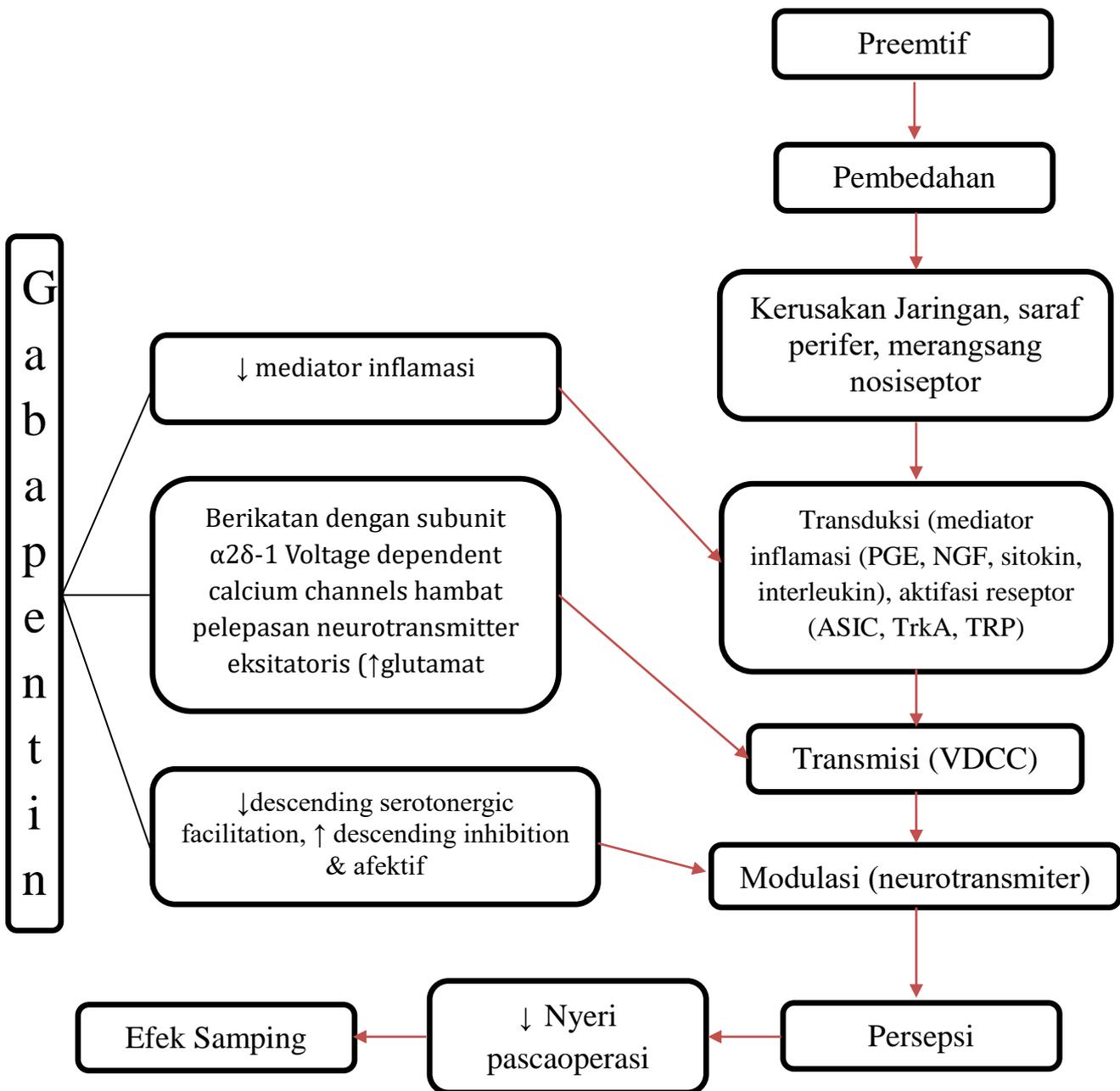
RSS mendeskripsikan tingkat kesadaran dari Level 1 : Penderita cemas, agitasi atau gelisah hingga Level 6 : penderita tidak ada respon terhadap rangsangan. Oleh itu, ketika suatu penilaian dilakukan, keputusan pertama yang harus ditentukan adalah apakah pasien masih terbangun. Jika pasien terbangun, apakah mereka cemas, agitasi atau tidak tenang (RSS 1) atau mereka tenang, ko-operatif dan komunikatif (RSS 2)? Jika pasien tidur, suatu test rangsangan harus dilakukan. Jika pasien respon cepat terhadap rangsang verbal, ini adalah RSS 3. Jika respon lambat pasien dikategorikan ke RSS 4. Jika pasien tidak berespon maka stimulus yang keras dilakukan. Rangsang verbal yang keras atau ketukan ringan pada glabella dilakukan. Respon cepat terhadap rangsangan tadi mengkategorikan pasien pada RSS 4. Respon lambat mengkategorikan pasien pada RSS 5. Tidak ada respon sama sekali mengkategorikan pasien pada RSS 6.

Kerugian dari RSS di mana skor ini tergantung pada kemampuan penderita untuk berespon, oleh itu pasien yang mendapat obat penghambat neuromuskular tidak bisa dinilai dengan skor ini. Juga pada level 1, tidak ada penjelasan lanjut tentang tingkat agitasi, dan ada waktu tertentu kapan ini harus dinilai. Pada RSS 6, tidak ada informasi lanjut apakah pasien tersebut berada pada plana ringan dari anestesia umum atau koma dalam. Penilaian ini bisa dilakukan dengan memonitoring *'the compressed spectral array signal'* dari elektroencefalogram. Skor index bispectral sebesar 61,7 berkorelasi baik dengan RSS 6. ⁽⁷⁾

1	Penderita cemas, agitasi atau gelisah.
2	Penderita ko-operatif, orientasi dan tenang.
3	Penderita diam, respon terhadap perintah verbal.
4	Tidur dan penderita menunjukkan respon cepat terhadap ketukan ringan pada glabella atau terhadap rangsang verbal yang keras.
5	Tidur dan penderita menunjukkan respon lambat terhadap ketukan ringan pada glabella atau terhadap rangsang verbal yang keras.
6	Tidak ada respon terhadap rangsangan.

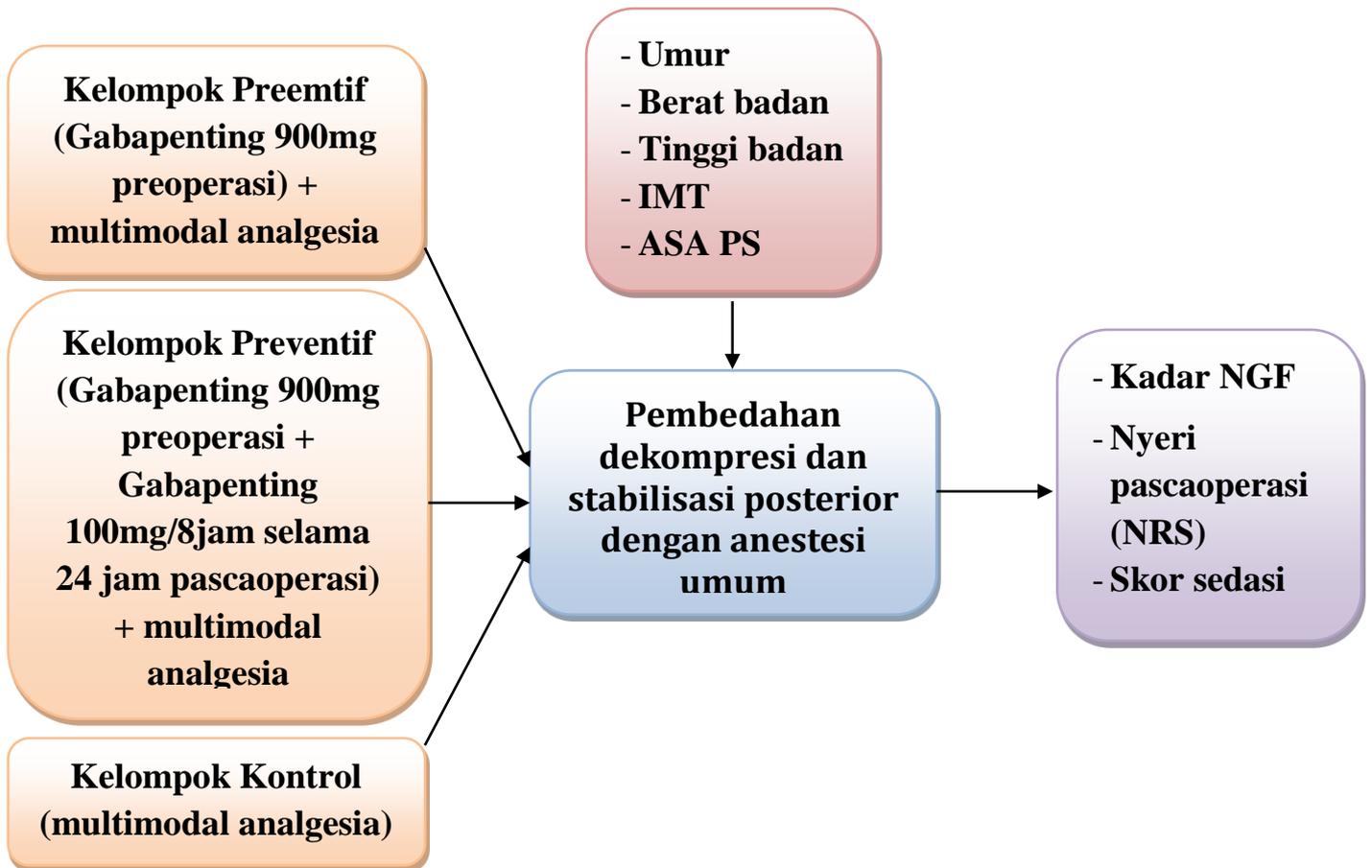
Tabel 2. 2 Skor Sedasi Ramsay

BAB III KERANGKA TEORI



Gambar 3. 1 Kerangka Teori

BAB IV
KERANGKA KONSEP



Keterangan:



Gambar 4. 1 Kerangka Konsep