

**PERAN OBAT ANTI INFLAMASI NON STEROID SEBAGAI
ANALGESIA PREVENTIF TERHADAP INTENSITAS NYERI
DAN KADAR PROSTAGLANDIN-E₂ PADA PASIEN PASCA
BEDAH LAPARATOMI GINEKOLOGI**

*THE ROLE OF NON STEROID ANTI INFLAMMATORY
DRUGS AS PREVENTIVE ANALGESIC IN RELATION WITH
PAIN INTENSITY AND PROSTAGLANDIN-E₂ LEVELS ON
POST GYNECOLOGY LAPAROTOMY SURGERY PATIENTS*

JEFFRI BUDIANTO



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2018**

**PERAN OBAT ANTI INFLAMASI NON STEROID SEBAGAI
ANALGESIA PREVENTIF TERHADAP INTENSITAS NYERI
DAN KADAR PROSTAGLANDIN-E₂ PADA PASIEN PASCA
BEDAH LAPARATOMI GINEKOLOGI**

Karya Akhir

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

Program Studi

Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan oleh

JEFFRI BUDIANTO

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2018**

KARYA AKHIR

**PERAN OBAT ANTI INFLAMASI NON STEROID (OAINS) SEBAGAI
ANALGESIA PREVENTIF TERHADAP INTENSITAS NYERI DAN KADAR
PROSTAGLANDIN PADA PASIEN PASCABEDAH LAPARATOMI
GINEKOLOGI**

*The Role of Non Steroid Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs) as Preventive Analgesic in
Relation With Pain Intensity And Prostaglandin Levels on Post Gynecology
Laparotomy Surgery Patients*

Disusun dan diajukan oleh :

JEFFRI BUDIANTO
Nomor Pokok : C113212105

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir
Pada tanggal 20 Juli 2017

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :

Komisi Penasihat


Prof. DR. Dr. M. Ramli Ahmad, Sp.An-KAP-KMN Ketua

DR. Dr. A.M. Takdir Musba, Sp.An-KMN Anggota

Plt. TKP-PPDS

**Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu
Fakultas Kedokteran Unhas**

**Dekan,
Fakultas Kedokteran Unhas**


DR. Dr. Syafri K. Arif, Sp.An-KIC-KAKV


Prof. DR. Dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Jeffri Budianto

Nomor Pokok : C113212105

Program Studi : Anestesiologi dan Terapi Intensif

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

Makassar, 21 April 2018

Yang menyatakan

Jeffri Budianto

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat ALLAH SWT dengan selesainya karya akhir ini. Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Anestesi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak oleh karenanya penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada:

1. Prof. DR. Dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-KAP-KMN sebagai Ketua Komisi Penasihat sekaligus Pembimbing Akademik Bagian Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS, serta sekaligus sebagai Kepala Program Studi Ilmu Anestesi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
2. DR. Dr. Andi Takdir Musba, Sp.An-KMN sebagai Sekretaris Komisi Penasihat yang senantiasa memberi masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.
3. DR. Dr. Ilhamjaya Patellongi, M.Kes sebagai pembimbing statistik atas bantuan dan bimbingan yang diberikan sejak awal penyusunan proposal hingga penulisan karya akhir ini selesai.
4. Dr. Syafruddin Gaus, Sp.An-KMN-KNA sebagai Kepala Program Studi Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, yang senantiasa memberikan masukan dan bimbingan dalam menyelesaikan karya ini.

5. Seluruh staf pengajar Bagian Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS. Rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya penulis haturkan atas bantuan dan 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 jejaring yang telah memberi segala fasilitas dalam melakukan praktek anestesi, Terapi intensif dan manajemen nyeri.
8. Kepada Orangtua saya Tercinta Ayahanda Heri Budianto dan Ibunda Yoeliati Selamat Soewandi serta saudara – saudaraku tersayang Fani Budianto, penulis haturkan segala hormat dan terima kasih atas segala cinta dan kasih sayang, semangat, dukungan dan doadoanya yang tulus tanpa henti. Ayah dan Bunda yang menyayangi tanpa akhir.
9. *My Lovely Fiance*, Dr. Yoshie Patricia Muljadi, yang selalu penuh kesabaran, dan pengertian selama saya mengikuti pendidikan dan tiada hentinya mendoakan dan memberikan dukungan walaupun jarak memisahkan kita.

10. Semua teman sejawat PPDS-1 Bagian Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
11. Seluruh staf Karyawan/Karyawati Bagian Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS. Kepada Kak Suqni, Kak Dewa, Kak Nining, Kak Rahmi, Kak Irma, Kak Tety, Kak Ana, Kak Rona, Om Agus, rasa hormat dan terimakasih penulis haturkan atas bantuan yang telah diberikan selama ini.
12. Semua pihak yang telah membantu penulis yang tidak bisa penulis sebut satu persatu.

Akhirnya penulis berharap semoga karya akhir ini dapat berguna bagi perkembangan ilmu anestesi di masa yang akan datang. Tidak lupa penulis juga memohon maaf bilamana ada hal-hal yang kurang berkenan dalam penulisan karya akhir ini, karena penulis menyadari sepenuhnya karya akhir ini ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 20 April 2018

JEFFRI BUDIANTO

ABSTRAK

JEFFRI BUDIANTO. *Peran Obat Antiinflamasi Nonsteroid sebagai Analgesia Preventif terhadap Intensitas Nyeri dan Kadar Prostaglandin pada Pasien Pascabedah Laparotomi Ginekologi (dibimbing oleh Muh. Ramli Ahmad, Andi Takdir Musba, dan Ilhamjaya P.).*

Penelitian ini bertujuan mengetahui efektivitas NSAID (antara *ketorolak* dan *parecoxib*) sebagai analgesia preventif dalam menekan nyeri dan produksi PGE pascabedah laparotomi ginekologi yang menggunakan analgesia epidural.

Sebanyak enam puluh pasien ASA PS 1 dan II menjalani laparotomi ginekologi dengan anestesi epidural. Sampel dibagi menjadi 3 kelompok secara random yaitu: *ketorolak* (K) mendapat *ketorolak* 0,5 mg/kgBB/iv, *parecoxib* (P) mendapat *parecoxib* 40 mg intravena dan *placebo* (N) mendapat NaCl 0,9% 2 cc diberikan 30 menit sebelum insisi pembedahan, 8 jam dan 16 jam pascabedah. Kadar PGE₂ dan intensitas nyeri dinilai saat awal insisi pembedahan, 8 jam dan 16 jam berikutnya. Data dianalisa dengan *Fisher's exact*, *paired t*, *Wilcoxon*, dan *Mann Whitney U test* pada batas kemaknaan $\alpha = 5\%$.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa intensitas nyeri minimal (NRS= 1) pada kelompok NSAID saat insisi hingga 16 jam pascabedah, dan berbeda signifikan ($p < 0,05$) dengan kelompok tanpa NSAID; 15% mengalami peningkatan intensitas nyeri (NRS= 2) 8 jam pascabedah. Tidak ada perbedaan NRS yang signifikan ($p > 0,05$) antara *parecoxib* dan *ketorolak*. Kadar PGE₂ serum pada kelompok tanpa NSAID paling tinggi dan meningkat ($439,7 \pm 35,1$; $481,7 \pm 60,1$; $565,1 \pm 58,7$), berbeda signifikan ($p < 0,05$) dengan *parecoxib*; paling rendah dan menurun ($230,7 \pm 19,5$; $221,4 \pm 16,4$; $201,1 \pm 18,1$). *Ketorolak* berada di antara keduanya dan cenderung menetap ($338,3 \pm 22,7$; $360,8 \pm 20,2$; $339,6 \pm 24,0$); berbeda signifikan ($p < 0,05$).

Kata kunci: *analgesia epidural*, *ketorolak*, *laparotomi ginekologi*, *parecoxib*, PGE₂



ABSTRAK

JEFFRI BUDIANTO. *Peran Obat Antiinflamasi Nonsteroid sebagai Analgesia Preventif terhadap Intensitas Nyeri dan Kadar Prostaglandin pada Pasien Pascabedah Laparatomi Ginekologi* (dibimbing oleh Muh. Ramli Ahmad, Andi Takdir Musba, dan Ilhamjaya P.).

Penelitian ini bertujuan mengetahui efektivitas NSAID (antara *ketorolak* dan *parecoxib*) sebagai analgesia preventif dalam menekan nyeri dan produksi PGE pascabedah laparatomi ginekologi yang menggunakan analgesia epidural.

Sebanyak enam puluh pasien ASA PS 1 dan II menjalani laparatomi ginekologi dengan anestesi epidural. Sampel dibagi menjadi 3 kelompok secara random yaitu: *ketorolak* (K) mendapat *ketorolak* 0,5 mg/kgBB/iv, *parecoxib* (P) mendapat *parecoxib* 40 mg *intravena* dan *placebo* (N) mendapat NaCl 0,9% 2 cc diberikan 30 menit sebelum insisi pembedahan, 8 jam dan 16 jam pascabedah. Kadar PGE₂ dan intensitas nyeri dinilai saat awal insisi pembedahan, 8 jam dan 16 jam berikutnya. Data dianalisa dengan *Fisher's exact*, *paired t*, *Wilcoxon*, dan *Mann Whitney U test* pada batas kemaknaan $\alpha = 5\%$.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa intensitas nyeri minimal (NRS= 1) pada kelompok NSAID saat insisi hingga 16 jam pascabedah, dan berbeda signifikan ($p < 0,05$) dengan kelompok tanpa NSAID; 15% mengalami peningkatan intensitas nyeri (NRS= 2) 8 jam pascabedah. Tidak ada perbedaan NRS yang signifikan ($p > 0,05$) antara *parecoxib* dan *ketorolak*. Kadar PGE₂ serum pada kelompok tanpa NSAID paling tinggi dan meningkat ($439,7 \pm 35,1$; $481,7 \pm 60,1$; $565,1 \pm 58,7$), berbeda signifikan ($p < 0,05$) dengan *parecoxib*; paling rendah dan menurun ($230,7 \pm 19,5$; $221,4 \pm 16,4$; $201,1 \pm 18,1$). *Ketorolak* berada di antara keduanya dan cenderung menetap ($338,3 \pm 22,7$; $360,8 \pm 20,2$; $339,6 \pm 24,0$); berbeda signifikan ($p < 0,05$).

Kata kunci: *analgesia epidural*, *ketorolak*, *laparatomi ginekologi*, *parecoxib*, PGE₂



DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	i
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	ii
PRAKATA	iii
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Hipotesis Penelitian	6
E. Manfaat Penelitian	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Nyeri Pasca Bedah	7
1. Mekanisme Nyeri Akut.....	9
2. Plastisitas Susunan Saraf.....	10
3. Sensitisasi Perifer.....	11
4. Sensitisasi Sentral.....	13
B. Prostaglandin.....	14
C. Obat Antiinflamasi non Steroid/ OAINS.....	17
1. Ketorolak	20
2. Peran COX-2 Dalam Jalur Nyeri Inflamasi.....	21
3. Parekoksib.....	27

D. Analgesia Epidural	29
E. Bupivakain	36
BAB III. KERANGKA TEORI	39
BAB IV. KERANGKA KONSEP	40
BAB V. METODE PENELITIAN	41
A. Desain Penelitian	41
B. Tempat dan Waktu Penelitian	41
C. Populasi dan Sampel Penelitian	41
D. Perkiraan Besar Sampel	41
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi Dan <i>Drop Out</i>	42
F. Ijin Penelitian dan Kelayakan Etik	44
G. Cara Kerja	44
H. Alur Penelitian	46
I. Alat dan Bahan	47
J. Klasifikasi Variabel Berdasarkan Jenis Data dan Skala Pengukurannya	47
K. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	48
L. Pengolahan dan Penyajian Data.....	50
M. Jadwal Penelitian.....	51
N. Personalia Penelitian	52
BAB VI. HASIL PENELITIAN	53
BAB VII. PEMBAHASAN	57
A. Intensitas Nyeri	58
B. Kadar Prostaglandin PGE ₂	60
BAB VIII. KESIMPULAN DAN SARAN	63
A. Kesimpulan	63
B. Saran	63
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN	71

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
Tabel 1.	Karakteristik Sampel	53
Tabel 2.	Intensitas Nyeri Pada Ketiga Kelompok	54
Tabel 3.	Kadar PGE ₂ Serum Pada Ketiga Kelompok	55

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
Gambar 1.	Perjalanan Nyeri	10
Gambar 2.	Sensitisasi Perifer	12
Gambar 3.	Sensitisasi Sentral	13
Gambar 4.	Mekanisme terbentuknya Prostaglandin E-2 (PGE ₂)....	16
Gambar 5.	Mekanisme kerja AINS terhadap produksi Prostaglandin E-2.....	17
Gambar 6.	Produksi dan jalur prostaglandin dan tromboxan	22
Gambar 7.	Tempat kerja NSAID	23
Gambar 8.	Skema kerja prostanooid secara perifer dan sentral ...	25
Gambar 9.	Kerangka Teori	39
Gambar 10.	Kerangka Konsep	40
Gambar 11.	Alur Penelitian	46
Grafik 1.	Dinamika Kadar PGE ₂ Pada Ketiga Kelompok.....	56

DAFTAR SINGKATAN DAN ARTI LAMBANG

AA	: Arachidonic Acid
COX	: Cyclooxygenase
IASP	: International Association for the Study of Pain
IL	: Interleukin
NRS	: Numerical Rating Score
NMDA	: N methyl-D- Aspartic Acid
OAINS	: Obat Anti Inflamasi Non Steroid
PGE2	: Prostaglandin E2
PLA2	: Phospholipase A2
PKA	: Protein Kinase A
TX2	: Tromboxan A2
TNF	: Tumour Necrosis Factor

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
Lampiran 1. Naskah Penjelasan Kepada Subyek Untuk Persetujuan ...	71
Lampiran 2. Persetujuan Setelah Penjelasan	73
Lampiran 3. Format Status Subyek Penelitian	75
Lampiran 4. Lembar Pengamatan	77
Lampiran 5. Persetujuan Dokter Primer	78

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Nyeri pasca bedah merupakan permasalahan sangat penting yang dihadapi pada pasien pasca bedah. Nyeri pasca bedah akan mempengaruhi sistem kardiovaskuler, respirasi dan endokrin yang berhubungan dengan komplikasi pasca bedah. Meskipun pengetahuan kita tentang mekanisme nyeri pasca bedah sudah mengalami banyak kemajuan, namun pengelolaan nyeri pasca bedah belum optimal dan masih sering terabaikan. Diperkirakan nyeri tidak ditangani secara adekuat pada setengah dari semua prosedur pembedahan. Dari hasil penelitian Apfelbaum dkk (2003), pada 250 pasien di Amerika Serikat yang menjalani pembedahan, terdapat sekitar 80% pasien mengalami nyeri akut pasca bedah. Beauregard dkk (1998), melaporkan bahwa 40% pasien mengalami nyeri sedang hingga berat selama 24 jam pertama setelah operasi. Kontrol nyeri pasca bedah yang baik dihubungkan dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang lebih rendah, serta waktu rawat inap yang lebih singkat sehingga mengurangi biaya rata-rata (Apfelbaum dkk., 2003; Perkins & Kehlet, 2000; Siribumrungwong dkk., 2015).

Setiap pembedahan akan menimbulkan konsekuensi nyeri yang bersifat bifasik, berupa nyeri yang ditimbulkan oleh kerusakan jaringan itu sendiri juga nyeri yang timbul akibat respon inflamasi akibat trauma jaringan. Pengelolaan nyeri pasca bedah akan menjadi optimal jika kedua proses tersebut dapat dihambat (Tanra, 2002; Morgan dkk., 2002).

Analgesia preventif yang mencakup terapi analgesia multimodal sebelum dan pasca bedah bertujuan menurunkan nyeri pasca bedah dan dapat mengurangi konsumsi analgesia pasca bedah. Penggunaan obat-obat dan teknik anestesi yang bekerja pada proses sensitisasi sentral dan perifer dalam konsep *Preventive Multimodal Analgesia* menjadi pedoman penanganan nyeri pasca bedah saat ini. Penanganan multimodal analgesia dapat dilakukan berdasarkan intensitas nyeri yang mungkin timbul akibat pembedahan, yang dibagi berdasarkan intensitas ringan, sedang, dan berat (Hurley dkk., 2015; Buvanendran & Kroin, 2009; Carvalho & Chu, 2006).

Pada nyeri akut, kombinasi regional analgesia dan obat golongan lainnya seperti obat anti inflamasi non steroid/ OAINS diperlukan untuk mengurangi bahkan menghilangkan nyeri yang timbul. Dari beberapa modalitas dalam penanganan nyeri akut pascabedah, teknik analgesia epidural merupakan salah satu modalitas yang paling banyak dilakukan. Pada kasus pasca bedah laparatomi ginekologi dengan penilaian nyeri berat pasca bedah umumnya diberikan penanganan nyeri dengan teknik analgesia epidural. Analgesia epidural saat ini secara luas diterima

sebagai salah satu pemberian teknik analgesia untuk penatalaksanaan nyeri akut pasca bedah. Dibandingkan dengan pemberian opioid parenteral, secara umum analgesia epidural memberikan analgesia yang lebih superior dan keuntungan fisiologis tertentu, yakni mengurangi respon stress neuroendokrin akibat pembedahan. Anestesi epidural hanya dapat menghambat jalur neural dan tidak dapat menghambat jalur humoral (Brandsborg dkk., 2011; Ashburn & Ready, 2001; Samad dkk., 2012).

Pembedahan histerektomi merupakan salah satu jenis pembedahan ginekologi yang paling banyak dilakukan, nyeri pasca bedah melibatkan nyeri somatik dan viseral. Nyeri kronik pasca histerektomi merupakan masalah klinis yang besar, 5-30% pasien yang menjalani histerektomi masih merasakan nyeri setelah 1 tahun pascabedah (Brandsborg dkk., 2011).

Barton dkk (2002), dalam penelitiannya mengungkapkan bahwa injeksi parekoksib sama efektifnya dengan ketorolak dalam menurunkan nyeri pasca bedah pada operasi laparatomi ginekologi. Leykin dkk (2008), dalam penelitiannya mengungkapkan parekoksib 40 mg sama efektifnya dengan ketorolak 30 mg dalam menurunkan nyeri pasca bedah THT endoskopik.

Pada penelitian Ahmad (2012), membuktikan bahwa epidural *preemptif* tidak dapat menekan sensitisasi sentral melalui jalur humoral. Naito dkk (1992), mengungkapkan bahwa blok epidural tidak dapat mencegah respon hormon stres pada pembedahan abdomen bagian atas.

Aida dkk (1999), menyatakan bahwa keefektifan dari analgetik yang diberikan dipengaruhi oleh jenis pembedahan, dimana analgesia preemtif tidak efektif pada pembedahan yang melibatkan organ viseral dan peritoneum (laparatomi).

Siribumrungwong dkk (2015), Analgesia preemtif baik menggunakan ketorolak atau parekoksib menunjukkan secara signifikan lebih baik kontrol nyeri pasca bedah di PACU daripada kelompok kontrol pada pasien yang menjalani fusi tulang belakang lumbar. Halim (2016), memperlihatkan bahwa efek analgesia preventif parekoksib 40 mg intravena lebih baik dibandingkan dengan ketorolak 0,5mg/kgBB intravena dilihat dari nilai tengah *Numerical Rating Scale* (NRS) yang lebih rendah dan rata-rata perubahan kadar prostaglandin PGE₂ yang lebih rendah serta kebutuhan opioid tambahan yang lebih rendah.

Pada penelitian-penelitian tersebut di atas merupakan dasar dari penelitian ini, namun dari seluruh penelitian yang dipublikasikan belum pernah dilakukan kombinasi teknik analgesia epidural dengan menggunakan bupivakain 0,125% dan fentanil 2µg/cc dengan ketorolak 0,5mg/kgBB intravena, parekoksib 40 mg intravena dan plasebo (NaCl 0,9% 2cc intravena) pada pembedahan laparatomi ginekologi dengan menilai kadar PGE₂ dan intensitas nyeri.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah ada perbedaan intensitas nyeri pasca bedah laparatomi ginekologi antara kelompok yang mendapatkan kombinasi analgesia epidural dengan OAINS dan tanpa OAINS, serta OAINS manakah yang lebih baik menekan intensitas nyeri pasca bedah laparatomi ginekologi antara kelompok yang mendapatkan kombinasi analgesia epidural dengan ketorolak dan parekoksib ?
2. Apakah ada perbedaan kenaikan kadar PGE_2 serum pasca bedah laparatomi ginekologi antara kelompok yang mendapatkan kombinasi analgesia epidural dengan OAINS dan tanpa OAINS, serta OAINS manakah yang lebih baik menekan kadar PGE_2 antara parekoksib dan ketorolak ?

C. Tujuan Penelitian

1. **Tujuan Umum** : Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek obat anti inflamasi non steroid sebagai analgesia preventif pada pasca bedah laparatomi ginekologi berdasarkan perubahan kadar PGE_2 dan intensitas nyeri.
2. **Tujuan Khusus** :
 - a. Diketuinya perbedaan intensitas nyeri pasca bedah laparatomi ginekologi antara kelompok yang mendapatkan kombinasi analgesia epidural dengan OAINS dan tanpa OAINS, serta perbedaan intensitas nyeri pasca bedah laparatomi ginekologi

antara kelompok yang mendapatkan kombinasi analgesia epidural dengan ketorolak dan parekoksib.

- b. Diketuainya perbedaan kenaikan kadar PGE₂ serum pasca bedah laparotomi ginekologi antara kelompok yang mendapatkan kombinasi analgesia epidural dengan OAINS dan tanpa OAINS serta, perbedaan efek penekanan kenaikan kadar PGE₂ serum pada pemberian parekoksib dengan analgesia epidural lebih baik daripada pemberian ketorolak dengan analgesia epidural.

D. Hipotesis Penelitian

1. Intensitas nyeri pasca bedah laparotomi ginekologi lebih rendah pada kelompok OAINS, dimana kelompok parekoksib lebih rendah dibandingkan kelompok ketorolak.
2. Kenaikan kadar PGE₂ serum pasca bedah laparotomi ginekologi lebih rendah pada kelompok OAINS, dimana kelompok parekoksib lebih rendah dibandingkan kelompok ketorolak.

E. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan dalam pemilihan OAINS dalam penanganan pasien yang menjalani operasi laparotomi ginekologi.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat diaplikasikan secara klinis.
3. Data penelitian ini diharapkan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Nyeri Pasca Bedah

International Association for the Study of Pain (IASP) tahun 1979, menerjemahkan istilah nyeri sebagai “suatu pengalaman inderawi dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan kerusakan jaringan atau yang berpotensi rusak atau yang diterjemahkan seperti itu”. Dari definisi ini, dapat ditarik beberapa kesimpulan antara lain: (1) Nyeri selalu subyektif dan tidak dapat diukur secara langsung, (2) Persepsi nyeri merupakan sensasi yang tidak menyenangkan dan pengalaman emosional menyusul adanya kerusakan jaringan yang nyata (*pain with nociception*), (3) Perasaan yang sama juga dapat terjadi tanpa adanya kerusakan jaringan yang nyata (*pain without nociception*) (The American society of anesthesiologist task foerce on acute pain management, 2004; Byers & Bonica, 2001).

Pembedahan merupakan suatu peristiwa yang bersifat bifasik terhadap tubuh yang berimplikasi pada pengelolaan nyeri. Pertama, selama pembedahan berlangsung, terjadi kerusakan jaringan tubuh yang menghasilkan suatu stimulus noksius. Kedua, pasca bedah, terjadi respon inflamasi pada jaringan tersebut yang bertanggung jawab terhadap munculnya stimulus noksius. Kedua proses yang terjadi ini, selama dan pasca bedah 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 maka dalam klinik, nyeri pasca bedah ditandai dengan gejala *hiperalgesia* artinya suatu stimulus noxius lemah yang normal menyebabkan nyeri kini dirasakan sangat nyeri, *allodinia* artinya suatu stimulus lemah yang normal tidak menyebabkan nyeri kini terasa nyeri dan *prolonged pain* artinya nyeri menetap walaupun stimulus sudah dihentikan (Tanra, 2002; Tanra, 2000; Tanra, 1999).

Sensitisasi yang terjadi pasca bedah selain akan membuat penderitaan juga merupakan sumber stress pasca bedah yang berimplikasi terhadap teraktifasinya saraf otonom simpatis dengan segala akibat yang pada gilirannya akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Oleh karena itu pengelolaan nyeri pasca bedah sebaiknya ditujukan ke arah pencegahan atau meminimalkan terjadinya kedua proses sensitisasi tersebut. Preventif analgesia adalah mencegah terjadinya nyeri pasca bedah, nyeri kronik yang persisten bisa terjadi pada 10-50% kasus yang tidak mendapat adekuat analgetik pasca bedah. Sehingga analgesia preventif ini berdasarkan pada asumsi bahwa satu-satunya cara untuk mencegah terjadinya sensitisasi sentral adalah dengan memblokir sinyal nyeri apapun dari luka pembedahan, mulai dari saat insisi hingga penyembuhan luka sempurna. Diharapkan melalui pemberian analgetik secara menyeluruh sebelum nyeri timbul dan pasca bedah, maka dapat

mengurangi intensitas dan durasi nyeri pada nyeri akut pasca bedah, yang pada akhirnya mencegah timbulnya nyeri persisten (Tanra, 2002; Tanra, 2000; Tanra, 1999).

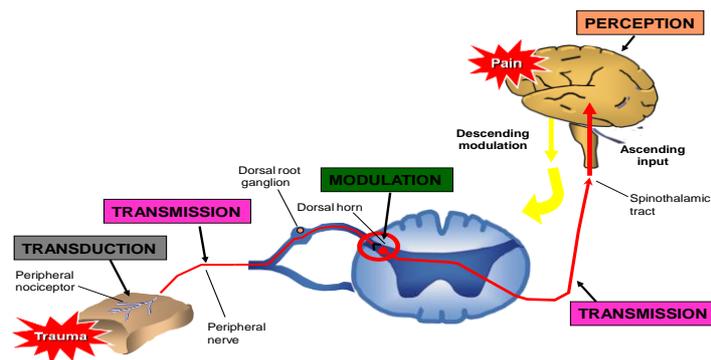
1. Mekanisme Nyeri Akut

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

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

spinalis. Korne posterior sebagai pintu dapat terbuka dan tertutup untuk menyalurkan impuls nyeri untuk analgesik endogen tersebut. Proses modulasi inilah yang menyebabkan persepsi nyeri menjadi sangat subyektif orang per orang dan sangat ditentukan oleh makna atau arti suatu impuls nyeri.

4. Persepsi, hasil akhir dari interaksi yang kompleks dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang pada akhirnya menghasilkan suatu proses subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri (Tanra, 2002; Tanra, 2000; Tanra, 1999).



Gambar 1. Perjalanan Nyeri
Dikutip dari : Apfelbaum dkk (2003)

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- δ yang bermielin atau serabut C yang tidak bermielin. Sedangkan rangsang lemah dihantarkan oleh serabut besar yaitu serabut A- β yang bermielin (Tanra, 2000; Tanra, 1999).

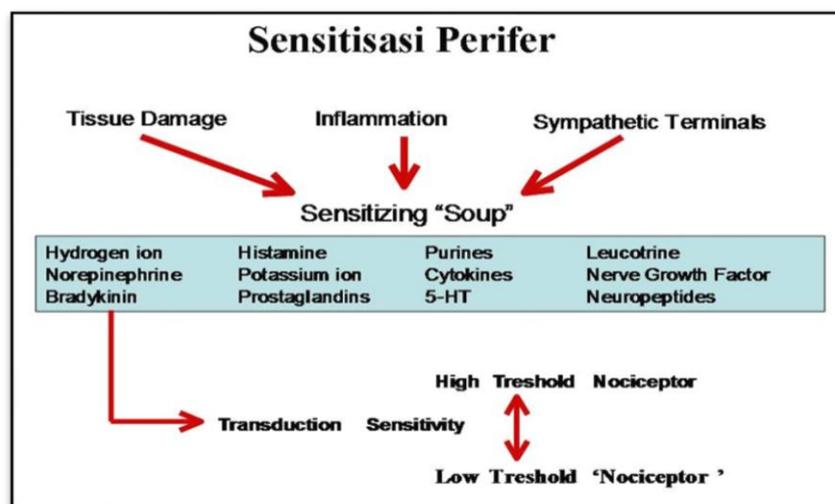
Akan tetapi bila ada kerusakan jaringan atau proses inflamasi, rangsang lemah pada daerah perlukaan, yang dalam keadaan normal tidak menimbulkan nyeri sekarang menjadi nyeri, keadaan ini disebut *allodinia (hiperalgesia primer)*. Selain itu rangsang kuat pada daerah sekitar luka yang tampak normal, dirasakan sebagai nyeri yang lebih hebat dan berlangsung lebih lama walaupun rangsangan sudah dihentikan, keadaan ini disebut sebagai *hiperalgesia sekunder*. Hal ini menunjukkan bahwa dalam keadaan terdapat kerusakan jaringan maka terjadi pula perubahan sifat saraf. Kemampuan saraf untuk berubah sifat, disebut sebagai *plastisitas susunan saraf*. Plastisitas ini dapat terjadi karena tiap terjadi kerusakan jaringan atau proses inflamasi akan diikuti pula dengan sensitasi baik di perifer maupun di sentral (Tanra, 2000; Tanra, 1999).

3. Sensitisasi Perifer

Kerusakan jaringan akan menyebabkan dilepaskannya sejumlah substansi nyeri berupa ion K^+ , 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 (Tanra, 2000; Tanra, 1999).

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 (Tanra, 2000; Tanra, 1999).

Kerusakan jaringan khususnya jaringan lemak akan menyebabkan terlepasnya asam arakhidonat, yang dengan bantuan enzim *cyclooxygenase*, akan diubah menjadi prostaglandin, yang merupakan salah satu substansi nyeri. Obat-obat analgetik antiinflamasi nonsteroid pada umumnya merupakan antagonis enzim siklooksigenase. Dengan cara menghambat pembentukan prostaglandin inilah, suatu obat analgetik antiinflamasi nonsteroid (OAINS) menekan proses sensitasi perifer, menekan proses transduksi yang akhirnya dapat mengurangi rasa nyeri (Tanra, 2000; Tanra, 1999).

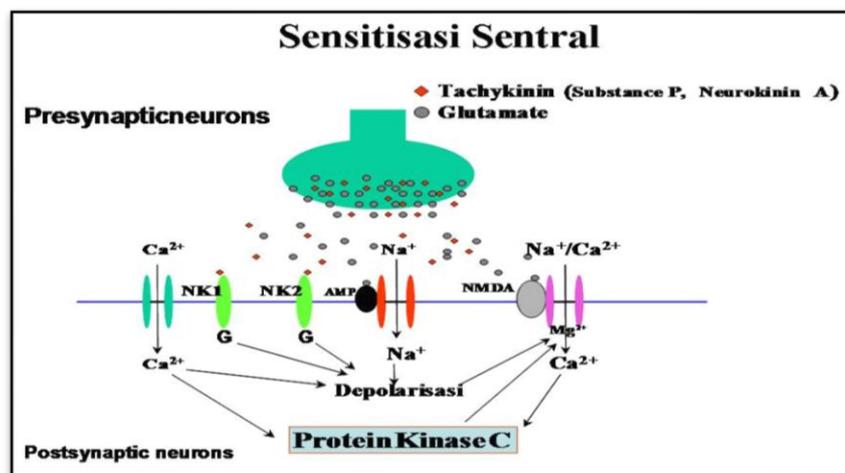


Gambar 2. Sensitisasi Perifer
Dikutip dari : Ashburn & Ready (2001)

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* (Tanra, 2000; Tanra, 1999).

Hiperpolarisasi terjadi akibat aktivasi dari reseptor *N methyl-D-Aspartic Acid* (NMDA) oleh transmitter glutamat. Bila terjadi aktivasi dari reseptor NMDA ini maka ion Na^+ dan Ca^{2+} akan influks yang merupakan awal dari depolarisasi. Hiperpolarisasi ini dapat ditekan dengan opiod, karena opiod adalah antagonis dari reseptor NMDA (Tanra, 2000; Tanra, 1999).



Gambar 3. Sensitisasi Sentral
Dikutip dari : Ashburn dkk (2001)

B. Prostaglandin

Prostaglandin merupakan senyawa lipid yang diturunkan secara enzimatis dari asam lemak. Prostaglandin dengan cepat dimetabolisme, bertindak secara lokal dan terlibat dalam banyak proses yang menyebabkan inflamasi setelah cedera, mengatur kontraksi uterus, mempengaruhi vasokonstriksi dan vasodilatasi, dan terlibat dalam agregasi trombosit (Isakson & Hubbard, 2004; Ophardt, 2015; NPS, 2010).

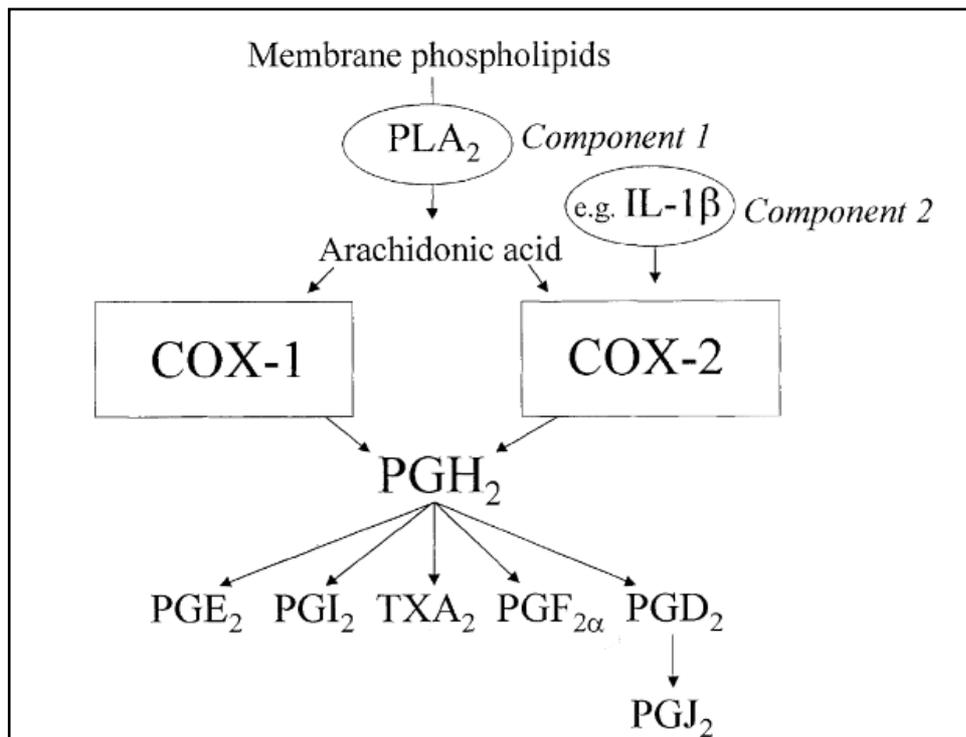
Nama prostaglandin berasal dari kelenjar prostat. Ketika prostaglandin pertama kali diisolasi dari cairan mani pada tahun 1935 oleh ahli fisiologi Swedia Ulf von Euler dan farmakolog Inggris MW Goldblatt, prostaglandin diyakini menjadi bagian dari sekresi prostat. Prostaglandin akhirnya ditemukan di sebagian besar jaringan dan organ serta diproduksi oleh semua sel berinti, kecuali limfosit, dan berasal dari asam lemak esensial: asam gamma-linolenat, asam arakidonat, dan asam *eicosapentaenoic* (Ophardt, 2015).

Pada awal 1960-an ilmuwan Swedia dan Belanda menjelaskan mekanisme yang mendasari produksi dan tindakan dari senyawa ini. Pada manusia, asam arakidonat diangkut dari lycerophospholipid membran sel oleh fosfolipase A_2 . Biotransformasi selanjutnya asam arakidonat dikatalisis oleh prostaglandin G_2 / H_2 sintase, sehingga terbentuk prostaglandin- G_2 (PGG_2) dan prostaglandin- H_2 (PGH_2) melalui aktivitas protein siklooksigenase (COX) (Isakson & Hubbard, 2004; Ophardt, 2015; NPS, 2010).

Enzim siklooksigenase (COX) adalah suatu enzim yang mengkatalisis sintesis prostaglandin dari asam arakidonat. Prostaglandin memediasi sejumlah besar proses di tubuh termasuk inflamasi, nyeri, sekresi pelindung lapisan lambung, mempertahankan perfusi renal, dan agregasi platelet. Sampai saat ini telah dikenal tiga isoenzim siklooksigenase (COX) yaitu COX-1, COX-2 dan COX-3. COX-3 sendiri merupakan isoenzim yang baru-baru ini ditemukan dan merupakan varian dan turunan dari COX-1 yang telah dikenal sebelumnya (Isakson & Hubbard, 2004; Ophardt, 2015; NPS, 2010).

OAINS memblok aksi dari enzim COX yang menurunkan produksi mediator prostaglandin. Hal ini menghasilkan kedua efek, baik yang positif (analgesia, antiinflamasi) maupun yang negatif (ulkus lambung, penurunan perfusi renal dan perdarahan). Aktifitas COX dihubungkan dengan dua isoenzim, yang memang sudah ada pada beberapa jaringan dan diekspresikan sebagai COX-1, dan yang diinduksi oleh proses inflamasi, yaitu COX-2. Siklooksigenase 3 (COX-3) dapat menjelaskan mekanisme kerja dari beberapa analgetik antipiretik AINS yang memiliki efektifitas kerja lemah dalam menghambat COX-1 dan COX-2 tetapi dapat dengan mudah melakukan penetrasi ke otak. Beberapa jenis obat yang dikenal memiliki efek inhibisi terhadap COX-3 antara lain asetaminofen (Isakson & Hubbard, 2004; Ophardt, 2015; NPS, 2010).

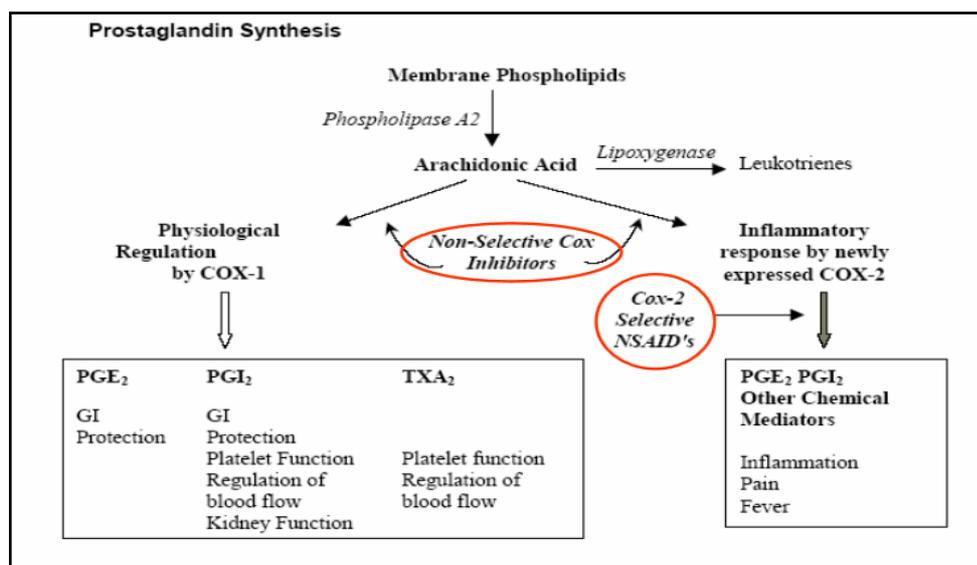
Prostaglandin yang disintesis spesifik mengkonversi PGH₂ menjadi prostaglandin aktif dan tromboksan, yang secara kolektif disebut sebagai prostanoid. Prostanoid inilah di satu pihak merupakan mediator penting pada nyeri dan hiperalgesia, dan di lain pihak berperan pada fungsi homeostasis tubuh. Prostaglandin, khususnya PGE₂ dan PGI₂ (yang sering disebut sebagai prostasiklin) merupakan prostaglandin yang penting dalam sensitisasi nyeri. Prostaglandin ini tidak hanya akan meningkatkan sensitivitas nosiseptor perifer terhadap stimulus nyeri, namun juga di sentral pada kornu dorsalis medulla spinalis (Isakson & Hubbard, 2004; Ophardt, 2015; NPS, 2010).



Gambar 4. Mekanisme terbentuknya Prostaglandin E-2 (PGE₂).
Dikutip dari : Isakson & Hubbard (2004)

Pada tahun 1989, Phillip Needleman menegaskan kecurigaan dari dua isoform berbeda COX, yang diatur dan bertindak dalam perilaku yang berbeda. COX-1 bertindak sebagai enzim rumah tangga dengan mengatur proses fisiologis normal seperti pemeliharaan integritas mukosa lambung, fungsi ginjal, dan agregasi platelet, sedangkan COX-2 tidak terdeteksi di sebagian besar jaringan dalam keadaan fisiologis normal dan selektif diregulasi setelah terpapar mediator inflamasi atau trauma, menyebabkan respon inflamasi berikutnya dan mediasi nyeri. Kedua isozim COX adalah protein membran terkait dengan struktur 3-dimensi saluran sempit panjang yang berakhir dengan tikungan tajam, dan menginternalisasi asam arakidonat berdekatan yang dilepaskan ketika terjadi kerusakan membran (Isakson & Hubbard, 2004; Ophardt, 2015; NPS, 2010).

C. Obat Anti inflamasi non Steroid/ OAINS



Gambar 5. Mekanisme kerja AINS terhadap produksi Prostaglandin E-2
 Dikutip dari : Isakson & Hubbard (2004)

OAINS merupakan obat dengan mekanisme kerja utama menghambat sintesis dari prostanoïd, yang diproduksi oleh asam arachidonat oleh 2 enzim siklooksigenase, COX-1 dan COX-2. *Constitutive cyclooxygenase-1* (COX-1) dan *Inducible* COX-2 akan mengkatalisasi pembentukan prekursor prostanoïd, prostaglandin G₂ (PGG₂) dan PGH₂ dari asam arakidonat (Byers & Bonica, 2001).

Setiap obat menghambat siklooksigenase dengan kekuatan dan selektivitas yang berbeda, misalnya aspirin 166 kali lebih kuat menghambat COX-1 daripada COX-2. Enzim siklooksigenase terdapat dalam 2 isoform disebut COX-1 dan COX-2. Kedua isoform tersebut dikode oleh gen yang berbeda dan ekspresinya bersifat unik. Secara garis besar COX-1 berperan penting dalam pemeliharaan berbagai fungsi dalam kondisi normal di berbagai jaringan, khususnya ginjal, saluran cerna, dan trombosit. Pada mukosa lambung, aktivasi COX-1 menghasilkan prostasiklin yang bersifat sitoprotektif (Samad dkk., 2012; Leykin dkk., 2008; Byers & Bonica, 2001).

COX-2 adalah target terapi dari baik OAINS non selektif maupun penghambat selektif COX-2. Namun demikian, pada dosis terapeutik penghambat selektif COX-2 tidak menghambat COX-1, yang dihubungkan dengan efek samping yang lebih rendah, dibandingkan dengan OAINS non selektif. Pada beberapa penelitian terakhir, dilaporkan bahwa baik OAINS non selektif atau penghambat selektif COX-2 dapat meningkatkan

resiko infark miokardium dan stroke (Hurley dkk., 2015; Leykin dkk., 2008; Byers & Bonica, 2001).

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. Beratnya efek samping ini berbeda pada masing-masing obat. 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. Efek ini telah dimanfaatkan untuk terapi profilaksis tromboemboli (Matsuoka & Narumiya, 2008; Zeilhofer & Brune, 2013).

1. Ketorolak

Ketorolak tromethamine adalah OAINS pertama yang dibuat dalam bentuk sediaan intravena. Ketorolak diindikasikan untuk penanganan nyeri jangka pendek (< 5 hari), nyeri akut sedang-berat yang biasanya memerlukan analgesia level opioid, biasanya nyeri pasca bedah. Banyak studi yang dilakukan tentang efektifitas analgesia ketorolak intravena dalam menurunkan insiden nyeri pasca bedah, menurunkan penggunaan opioid, yang kemudian akan memfasilitasi penyembuhan dan rehabilitasi lebih cepat, namun dengan hasil yang sangat bervariasi (Botting, 2006).

Ketorolak memiliki efek yang sangat poten terhadap COX-1 dibandingkan COX-2. Hal ini sangat berimplikasi pada penggunaan klinis. Efek negatif dari OAINS pada fungsi ginjal, mukosa gastrointestinal, dan fungsi trombosit dimediasi khususnya melalui jalur COX-1, sehingga ketorolak dikontraindikasikan jika diberikan pada pasien dengan insufisiensi ginjal (yang biasanya banyak didapatkan pada populasi orang tua), atau pasien dengan riwayat ulkus gastrointestinal, dan perdarahan (Botting, 2006).

Ketorolak yang memiliki efek sangat selektif terhadap COX-1 merupakan analgesia yang sangat poten dengan waktu paruh pendek. Ketorolak diabsorpsi dengan sangat baik dan memiliki mula kerja yang cepat. Konsentrasi maksimum pada plasma dicapai dalam waktu 30-45 menit pada pemberian intravena dan kurang lebih 1-2 jam setelah pemberian intramuskuler. Sekitar 91 persen akan dimetabolisme menjadi

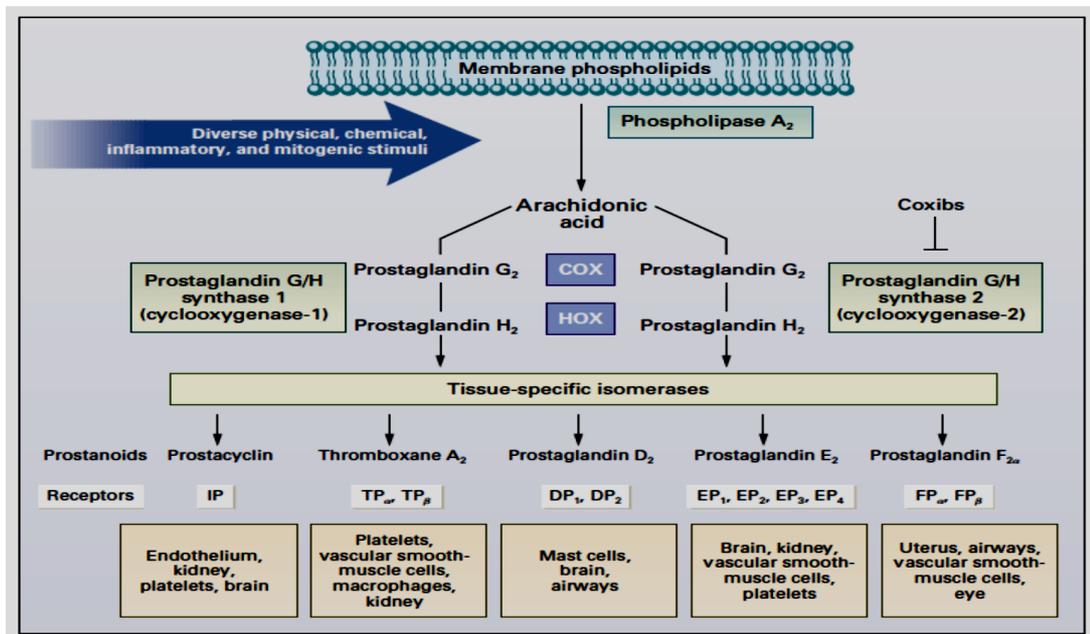
bentuk tidak aktif dan diekskresikan melalui urin, sedangkan kira-kira 6 persen diekskresikan melalui feses (Botting, 2006).

2. Peran COX-2 Dalam Jalur Nyeri Inflamasi

Trauma jaringan dan inflamasi dapat menyebabkan peningkatan sintesis prostanooid yang nantinya menyebabkan sensitisasi perifer maupun sentral. Trauma jaringan di perifer dapat meningkatkan kadar protanooid di daerah tersebut yang langsung berperan pada inflamasi dan nyeri. Prostanoid adalah suatu derivat dari asam arakidonat yang dilepaskan oleh fosfolipid di membran sel dengan bantuan enzim fosfolipase A₂ (PLA₂). Selanjutnya akan dikatalisasi oleh COX membentuk jalur prostaglandin (Samad dkk., 2012).

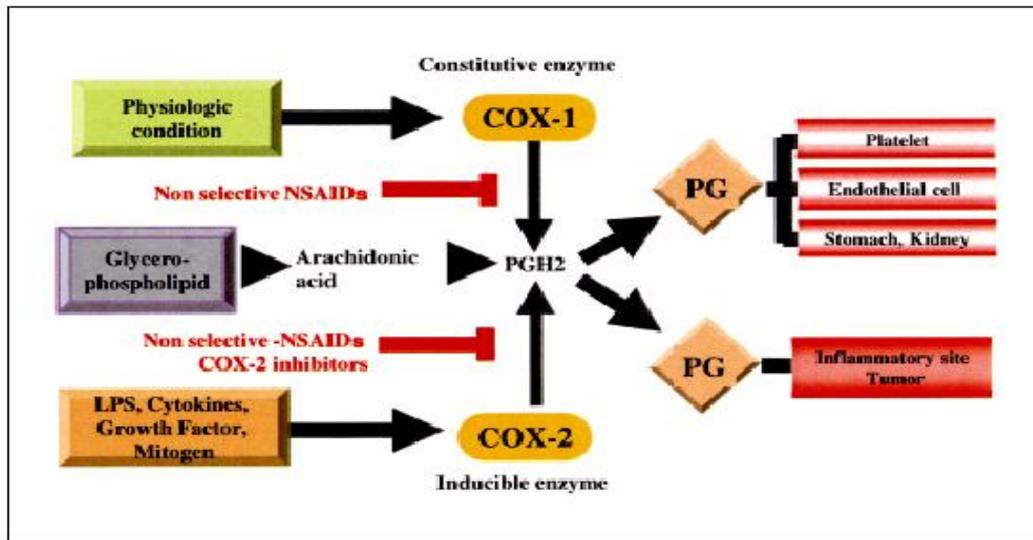
Nilai basal prostanooid sangat penting untuk menjaga fungsi hemostasis di berbagai jaringan terutama di ginjal, mukosa lambung, dan trombosit. Pada jaringan lain produksi prostanooid yang konstitutif rendah dan akan meningkat dalam hitungan menit bila ada stimulus inflamasi (Samad dkk., 2012).

Prostaglandin adalah suatu komponen lipid yang merupakan derivat dari asam lemak. Prostaglandin ditemukan pada hampir semua jaringan dan organ. Diproduksi oleh hampir semua inti sel. Termasuk autokrin dan parakrin yang berfungsi pada trombosit, endotelium dan sel mast. Sintesis prostaglandin hasil dari oksidasi AA oleh COX-1 dan COX-2. COX-1 bertanggung jawab pada kadar prostaglandin normal tubuh (Samad dkk., 2012).



Gambar 6. Produksi dan jalur prostaglandin dan tromboxan
Dikutip dari : Kawahito (2007)

Prostanoid adalah suatu istilah yang digunakan untuk menjelaskan subklas dari eicosanoids yang terdiri dari prostaglandin (mediator inflamasi dan reaksi anafilaktik), tromboxan (mediator dari vasokonstriksi), dan prostacyclin (aktivasi pada penyembuhan fase inflamasi). Prostanoid terdiri dari PG dan tromboxan yang merupakan suatu grup mediator berasal dari lipid yang berespon terhadap berbagai stimulus. Golongan ini termasuk PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, dan TXA₂. Prostanoid dilepas setelah disintesis dan langsung berikatan dengan sel target (Matsuoka & Narumiya, 2008; Kawahito, 2007; Fitzerald dkk., 2001).



Gambar 7. Tempat kerja NSAID

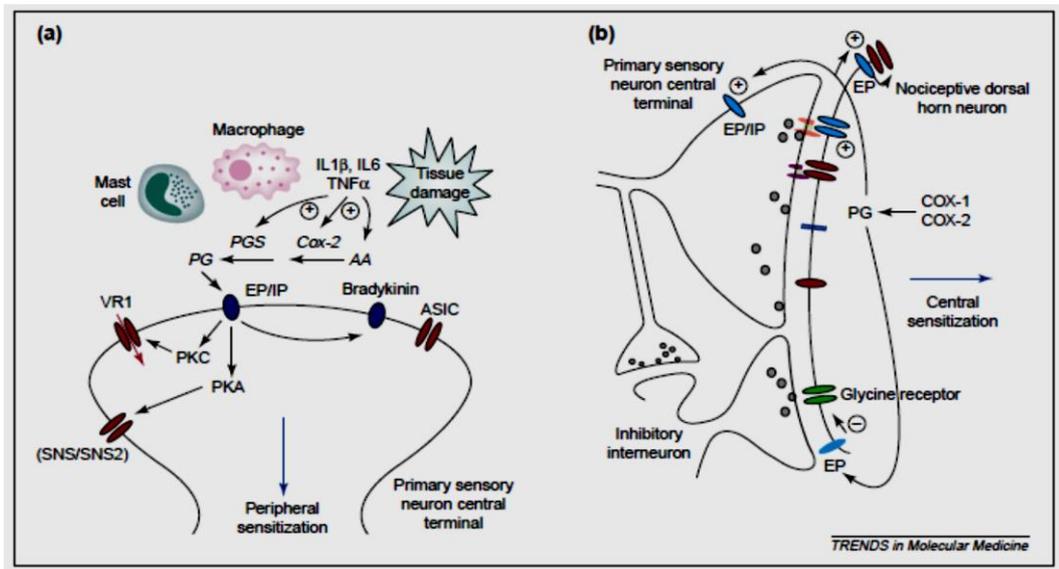
Dikutip dari : Fitzgerald dkk (2001)

Pemberian NSAID dapat menekan produksi prostanoïd, maupun aktifitasnya terhadap inflamasi, demam, dan nyeri. Ketika tubuh mendapatkan stimulus fisiologis maupun patologis maka AA akan dilepaskan dari membran fosfolipid dan diubah menjadi prostanoïd termasuk PG dan TX. Reaksi COX menghasilkan endoperoksidase intermediat yang tidak stabil PGH₂ yang akan di metabolisme ke PGD₂, PGE₂, PGF₂α, PGI₂ dan TXA₂ oleh sel yang spesifik (Fitzerald dkk., 2001).

Terdapat 2 bentuk isoform dari COX, dibedakan oleh ekspresi dan regulasi. COX-1 adalah konstitutif yang tereksprei disemua jaringan. COX-2 pada kondisi istirahat atau normal tidak dapat terdeteksi, dan dapat terinduksi dengan sangat luar biasa dengan stimulus fisiologis maupun patologis (Fitzerald dkk., 2001).

Prostanoid yang diproduksi COX-1 diyakini sebagai hemostasis fisiologis, seperti hemostasis vaskular menjaga fungsi kestabilan sel ginjal, sel darah, proliferasi mukosa intestinal, fungsi platelet, dan anti-trombogenesis, sementara COX-2 berperan pada efek inflamasi, nyeri, demam, mitogenesis, dan karsinogenesis yang distimulasi oleh faktor pertumbuhan, sitokin, dan macam-macam mitogen. Ekspresi dari gen COX-2 terkontrol oleh NF- κ B, suatu jalur transmisi yang berespon pada stimulus pelepasan LPS, IL-1, IL-6, TNF α , kalsium, phorbol ester, dan hormon peptida. COX-2 sebenarnya juga dapat dideteksi di pankreas, ginjal, dan otak. Hal ini seperti yang terlihat pada fungsi fisiologis seperti pada saat ovulasi, proses pembentukan plasenta, kontraksi uterus pada saat melahirkan dan adaptasi ginjal terhadap stres (Samad dkk., 2012).

Dikatakan bahwa inflamasi perifer dapat menginduksi 2 bentuk. Pertama menginduksi penyebaran dan peningkatan produksi COX-2 dan PGE sintesis (PGEs) di sisi inflamasi yang menyebabkan sensitisasi pada saraf yang mempersarafi daerah trauma dengan cara menurunkan ambang rangsang dan meningkatkan eksitabilitas sel dengan memproduksi protein kinase A (PKA) yang menyebabkan fosforilasi sodium channel dan reseptor lain pada nosiseptor terminal setelah pengaktifan reseptor EP. Bentuk kedua adalah sinyal humoral yang disebabkan oleh inflamasi perifer menginduksi peningkatan dan penyebaran COX-2 pada SSP melalui aktivasi NF- κ B oleh IL-1 β , TNF- α , dan IL-6 (Samad dkk., 2012).



Gambar 8. Skema kerja prostanoind secara perifer dan sentral
Dikutip dari : Samad dkk (2012)

Prostaglandin E_2 diyakini sebagai molekul antiinflamasi yang menyebabkan vasodilatasi dan kemotaksis dengan cara mengaktifkan reseptor EP_2 dan cAMP intrasel, pada kondisi tertentu dapat juga menekan proliferasi sel T dan menghambat pelepasan sitokin dari monosit (Samad dkk., 2012).

Terdapat perbedaan antara fase imun dan pelepasan prostaglandin sebagai mediator inflamasi. Fase yang muncul lebih dahulu adalah pelepasan AA dan *eicosanoid* yang terjadi beberapa menit setelah stimulasi, dan fase muncul beberapa jam setelah terpapar trauma tergantung dari sintesis COX-2 dan PGEs (Samad dkk., 2012).

Stimulasi awal dimulai dari PLA_2 yang menghasilkan asam arakidonat yang akan dimetabolisme oleh COX-1 dan COX-2 dan PG isomerase untuk membentuk PGs. Aktifitas PLA_2 juga merupakan suatu

sinyal induksi terhadap PLA₂ sintesis dan COX-2. Pada medulla spinalis terjadi pelepasan PGE₂ cepat (dalam beberapa menit) oleh COX-1 dan lambat (dalam beberapa jam) oleh COX-2. Namun sebenarnya teori yang terjadi pada medula spinalis ini masih merupakan kontroversi yang memerlukan penelitian lebih lanjut. Kepentingan ini adalah untuk menentukan kapan sebaiknya pemberian obat penghambatan prostanoid ini diberikan, apakah pra, intra atau pascabedah (Samad dkk., 2012).

Tujuan dari terapi dengan menggunakan COX-2 inhibitor adalah untuk mengurangi jumlah prostanoid yang patologis tanpa menghilangkan efek prostanoid normal sebagai penjaga kestabilan fungsi hemostasis, kecuali bila diindikasikan, seperti halnya penggunaan aspirin dalam mencegah infark miokard (Rosenquist & Vrooman, 2013).

Saat ini merupakan suatu pilihan dalam mencegah hipersensitifitas terhadap nyeri inflamasi adalah dengan menghambat produksi PGEs baik perifer maupun sentral (Samad dkk., 2012).

Pada penelitian akhir-akhir ini dikembangkan penggunaan COX-2 inhibitor, namun masih belum banyak yang dapat dijelaskan. COX-2 inhibitor memiliki kemampuan menembus sawar darah otak yang sangat baik sehingga sangat efektif digunakan untuk analgetik dan anti inflamasi (Samad dkk., 2012).

3. Parekoksib

Parekoksib adalah jenis obat dalam sediaan injeksi yang larut air. Beredar dipasaran dengan merk dagang Dynastat™ dalam kemasan 20 mg dan 40 mg. Konversi secara cepat di hepar oleh enzim hidrolisis menjadi bentuk aktif yaitu valdekoksib. Metabolitnya juga merupakan COX-2 inhibitor selektif yang lemah yang selanjutnya dimetabolisme oleh jalur non-cytochrome P-450 menjadi metabolit glukoronide, dan diekskresi melalui ginjal (Cheer & Goa, 2001)

Pada dosis terapeutik valdekoksib generasi 2 ini bekerja menghambat secara selektif COX-2 baik secara perifer maupun sentral, namun tidak menghambat COX-1 yang dikenal sebagai enzim yang bekerja pada proses fisiologis. Pemberian dosis 40 mg intravena akan memberikan efek analgesia dalam waktu 7-13 menit, namun secara klinis efek analgesia terlihat dalam waktu 23-29 menit dan mencapai efek puncak pada 2 jam setelah pemberian. Berbeda dengan generasi pertama valdekoksib, parekoksib memiliki waktu paruh yang lebih lama yaitu hingga 8 jam, akan lebih panjang bila ada kegagalan fungsi hepar. Ikatan dengan protein sangat tinggi yaitu hingga 98% (Padi dkk., 2004).

Efek samping dari parekoksib ini yang paling sering adalah mual. Efek samping lainnya adalah, hipertensi, pusing, dispepsia, insomnia, gatal, berkeringat, oliguria, dan arthralgia. Efek yang tidak diinginkan dapat terjadi berupa gagal ginjal akut, gagal jantung, hepatitis, alergi hingga sindrom Steven-Johnson (Padi dkk., 2004).

Penggunaan inhibitor COX-2 meningkatkan resiko untuk terjadinya iskemia miokard dan kejadian *stroke* karena penggunaan jangka lama dapat mengakibatkan episode *trombotic*, karena COX-2 inhibitor mensupresi prostaglandin I₂ tanpa mempengaruhi Tromboxane A₂ (Padi dkk., 2004).

Penelitian keefektifan dan keamanan parekoksib pada penanganan nyeri akut pasca bedah laparatomi ginekologi menyimpulkan bahwa parekoksib intravena 20-40 mg sama efektifnya dengan ketorolak 30 mg dan lebih efektif dibanding morfin 4 mg. Penelitian mengenai pemberian parekoksib sebagai *preemptif* analgesia dilakukan pada operasi abdomen. Pada penelitian tersebut diberikan parekoksib 40 mg intravena 30-45 menit sebelum operasi dibandingkan dengan pemberian parekoksib pasca bedah, didapatkan bahwa kelompok yang diberikan sebelum operasi 100% tidak nyeri pada 12 jam pertama dan 70 % pada 24 jam pasca bedah. Sebaliknya pada pemberian sesudah operasi didapatkan 55% yang telah mendapatkan *rescue* pada jam ke 12 dan hanya 20% yang tidak nyeri pada 24 jam pasca bedah (Bajaj dkk., 2004).

Xu dkk (2010), meneliti mengenai efek pemberian parekoksib terhadap respon sitokin, respon stres dan analgesia pascabedah oftalmologi. Diberikan parekoksib 40 mg IM sebelum operasi, dinilai IL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α , epinefrin, norepinefrin, kortisol dan adrenocorticotropic pada saat sebelum, saat pembedahan dan pasca bedah dini, 6, 12 dan 24 jam. Hasilnya adalah TNF- α dan IL-1 β tidak menurun secara signifikan

($p > 0,005$) bila dibandingkan dengan grup plasebo, IL-6 dan IL-8 menurun secara signifikan ($p < 0,001$) dibanding plasebo. Epinefrin dan norepinefrin tidak menurun pada kedua kelompok, namun kortisol dan adrenokortikotropik signifikan menurun pada grup perlakuan. Skor VAS juga menurun pada grup parekoksib. Sehingga disimpulkan bahwa pemberian parekoksib 40 mg sebelum operasi dapat menghasilkan analgesia yang lebih baik, menurunkan respon inflamasi sehingga menurunkan sensitisasi sistem susunan saraf pusat, dan pada saat yang bersamaan dapat menurunkan hormon stres.

D. Analgesia Epidural

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

menurunkan intensitas nyeri dan mengurangi kebutuhan analgetik (Katz & Clarke, 2008).

Periode perioperatif dapat dibagi menjadi tiga fase berbeda: preoperatif, intraoperatif, dan post operatif. Faktor spesifik didalam ketiga fase ini memiliki kontribusi sehubungan dengan nyeri pasca bedah. Faktor-faktor tersebut antara lain: (1) input noksius dan nyeri pre operatif; (2) cedera serabut C akibat pemotongan kulit, otot, saraf, dan tulang, retraksi luka, dan lainnya; dan (3) aktivitas nosiseptif perifer pasca bedah, diantaranya respon inflamasi dan aktivitas ektopik saraf akibat cedera saraf pasca bedah. Setiap faktor tersebut memiliki kontribusi terhadap sensitisasi perifer dan sentral dan kesemuanya merupakan target penatalaksanaan pendekatan preventif (Katz & Clarke, 2008).

Ide awal tentang nyeri pasca bedah yang diperkuat oleh kondisi hipereksitabilitas susunan saraf pusat akibat pembedahan pertama kali dikemukakan oleh Crile dan selanjutnya oleh Wall, mereka mengemukakan "analgesia preemptif preoperatif" dapat menghambat induksi sensitisasi saraf pusat akibat insisi dan karenanya mengurangi intensitas nyeri akut pascabedah. Sejak hal tersebut diperkenalkan ke dalam literatur nyeri dan anestesi, konsep tersebut mengalami perbaikan, berdasarkan konfirmasi dan kontradiksi atas bukti-bukti dari beberapa uji klinik, perkembangan baru pada ilmu dasar, dan pemikiran kritis.

Pada tahun 1994 Kissin mengganti istilah “analgesia preemptif” dengan “analgesia preventif” dan menggunakan istilah “analgesia preemptif” sebagai bagian dari tata laksana preventif yang terbatas hanya pada tata laksana sebelum pembedahan dan tidak mencakup periode pasca pembedahan. Istilah preventif analgesia diperkenalkan untuk menegaskan fakta bahwa neuroplastisitas sentral terjadi oleh input nosiseptif sebelum, selama dan setelah pembedahan. Sehingga pendekatan preventif bertujuan menghambat induksi dari sensitisasi sentral sehingga menurunkan intensitas nyeri dan mengurangi kebutuhan analgetik (Katz & Clarke, 2008; Kissin, 2005; Dahl & Moniche, 2004).

Efek analgetik preventif adalah ketika nyeri dan atau konsumsi analgetik pasca bedah menurun dibandingkan dengan tata laksana lainnya dan atau tata laksana dengan placebo atau tanpa tata laksana sepanjang efek dipantau pada masa kerja klinik agen target. Efek dalam menurunkan nyeri dan atau kebutuhan analgetik yang dipantau setelah masa kerja dari agen target memastikan bahwa efek preventif tidak hanya efek analgetik. Fokus analgesia preventif tidak pada waktu intervensi anestesi atau analgesia, namun pada dampak penurunan stimulasi noxius perioperatif yang memicu sensitisasi sentral dan perifer dan selanjutnya meningkatkan intensitas nyeri dan kebutuhan analgetik pasca bedah (Katz & Clarke, 2008).

Kissin mengemukakan bahwa yang lebih penting pada penelitian sehubungan dengan preventif analgesia adalah penilaian terhadap pencegahan sensitisasi tanpa menghilangkan nosisepsi akibat pembedahan yang memicu inflamasi. Meskipun analgesia protektif maupun analgesia preventif yang bertujuan mencegah nyeri patologis, kajian selanjutnya sebaiknya ditujukan untuk menjawab pertanyaan sehubungan dengan kesempurnaan intervensi. Kesempurnaan intervensi harus dipandang bukan hanya sehubungan dengan durasi dari intervensi namun juga cukup tidaknya efek langsung dari intervensi (misalnya, blokade terhadap stimulus nosiseptif) (Kissin, 2005).

Blok epidural dapat dilakukan di daerah lumbal, torakal dan cervical. Teknik epidural secara luas digunakan untuk anesthesia selama operasi, analgesia obstetrik, penanganan nyeri post operatif dan manajemen penanganan nyeri kronik. Dapat dilakukan dalam bentuk teknik satu kali pemberian (*single shot technic*) atau dengan kateter yang memungkinkan dilakukan pemberian secara intermiten dan atau infus kontinyu (Kleinman & Mikhail, 2008).

Anestesi epidural lebih lambat onsetnya (10-20 menit) dan biasanya tidak seefektif anestesi spinal. Hal ini ditunjukkan dengan perbedaan blok yang lebih dominan atau blok segmental, yang secara klinis lebih bermanfaat. Sebagai contoh, dengan menggunakan anestesi lokal yang konsentrasinya relatif rendah dikombinasikan dengan opiat, epidural dapat memblok serabut saraf sensoris dan simpatis yang lebih kecil,

dibandingkan dengan serabut saraf motorik yang besar, menghasilkan analgesia tanpa blok motorik. Umumnya ini digunakan untuk analgesia selama proses persalinan dan analgesia post operasi. Terlebih lagi, dimungkinkan adanya blok segmental karena obat anestesi lokal tidak disebarkan secara langsung oleh cairan serebrospinalis dan dapat dipastikan lebih dekat di level dimana obat akan disuntikkan. Karakteristik blok segmental adalah anestesia yang terbatas pada akar serabut saraf tertentu, sementara akar serabut saraf yang di atas dan di bawah tidak terblok. Hal ini dapat diperlihatkan oleh epidural torakal yang menghasilkan anesthesia di daerah abdomen atas bila dibandingkan dengan akar serabut saraf servikal dan lumbal (Kleinman & Mikhail, 2008; Cottrel & Broadman, 2007).

Faktor yang mempengaruhi level blok. Faktor-faktor yang mempengaruhi level epidural anestesia tidak bisa diprediksi sebagaimana anestesi spinal. Pada orang dewasa, 1-2 ml anestetik lokal per segmen untuk blok secara umum digunakan sebagai patokan. Sebagai contoh, untuk mencapai ketinggian sensorik T4 dari L4-5 memerlukan sekitar 12-24 ml. Untuk analgesia segmental, volume yang lebih rendah yang digunakan. Obat tambahan yang digunakan pada anestesi lokal, khususnya opioid, cenderung menambah kualitas efek epidural anesthesia dibanding memperpanjang durasi dari blok. Epinefrin dengan konsentrasi 0,005 mg/ml memperpanjang efek epidural dengan lidokain, mepivacaine dan chlorprocain dibanding dengan bupivacaine, etidocaine,

dan ropivacaine. Sebagai tambahan untuk memperpanjang durasi dan memperbaiki kualitas blok, epinefrin menurunkan absorpsi vaskular dan puncak kadar darah sistemik dari pemberian anestesi lokal secara epidural (Kleinman & Mikhail, 2008).

Agen anestetik epidural dipilih berdasarkan efek klinis yang diperlukan, baik akan digunakan sebagai anestesi primer, suplementasi anestesi umum atau untuk analgesia. Agen *intermediate-acting* yang umum digunakan untuk pembedahan adalah lidokain 1,5-2%, chloroprocaine 3%, dan mepivacaine 2%. Agen *long-acting* adalah bupivacaine 0,5-0,75%, ropivacaine 0,5-1% dan etidocain. Pengalaman dengan levobupivacaine, S-enantiomer bupivacaine yang kurang toksik masih terbatas. Anestesi lokal yang dipakai untuk epidural dan kaudal adalah yang bebas pengawet (Kleinman & Mikhail, 2008).

Anestesi lokal yang diberikan ke dalam ruang epidural atau kaudal sakral mengakibatkan anestesi maupun analgesia melalui dua mekanisme. Pertama, anestesi lokal berdifusi disepanjang dura untuk bekerja pada akar saraf dan korda spinalis sebagaimana jika diinjeksikan secara langsung kedalam ruang subarachnoid lumbalis untuk menghasilkan anestesi spinal. Kedua, anestesi lokal juga berdifusi ke dalam daerah paravertebral melalui foramen intervertebralis, mengakibatkan blok saraf paravertebral multipel (Stoelting & Hillier, 2006).

Penilaian level Blok. Untuk menilai level blok sensorik dapat digunakan test pinprick, sementara evaluasi blok simpatis dilakukan

dengan test suhu kulit. Skala Bromage dapat digunakan untuk mengevaluasi blok motorik (Kleinman & Mikhail, 2008).

Analgesia epidural saat ini secara luas diterima sebagai tehnik analgetik untuk penatalaksanaan nyeri pasca bedah. Dibandingkan dengan opioid parenteral, secara umum analgesia epidural memberikan analgesia yang lebih superior dan keuntungan fisiologis tertentu, yakni mengurangi respon stress neuroendokrin akibat pembedahan. Analgesia epidural juga lebih superior dibandingkan blok saraf perifer maupun *PCA* dalam hal menumpulkan respon stress pada pembedahan orthopedi. Hasilnya, analgesia epidural dapat memberikan beberapa manfaat, antara lain percepatan penyembuhan, menurunnya angka komplikasi, dan meningkatkan orientasi luaran pasien seperti kualitas hidup dan kepuasan. Lebih jauh lagi, analgesia epidural yang diberikan dengan sesuai dapat meningkatkan orientasi luaran klinis, seperti penurunan angka kejadian komplikasi paru, infark miokard, trombosis vena dalam, dan emboli paru (Katz & Clarke, 2008).

Banyak penelitian sehubungan dengan preemptif dan preventif dengan epidural anestesi/analgesia namun penilaian efektifitasnya dibandingkan dengan tehnik konvensional masih kontroversi. Ong dkk (2005), pada kajian metaanalisisnya menunjukkan bahwa, analgesia epidural preemptif menghasilkan perbaikan yang konsisten terhadap luaran sehubungan dengan intensitas nyeri, konsumsi analgetik, dan waktu pertama konsumsi analgetik. Sementara Moiniche dkk (2002), pada

kajiannya menyimpulkan bahwa tidak ada perbaikan secara menyeluruh sehubungan dengan kondisi bebas nyeri pasca bedah antara epidural analgesia kontinyu preemptif dan post insisi.

E. Bupivakain

Bupivakain (1963) adalah agen anestesi lokal golongan amino amida poten dengan masa kerja yang panjang. Obat ini memiliki indeks terapeutik yang rendah, dimana pada dosis rendah sebesar 50 mg dapat menyebabkan ventrikel fibrilasi jika diberikan secara intravena pasien yang rentan atau memiliki. Dosis maksimal penggunaannya pada epidural, spinal, blok infiltrasi dan saraf perifer adalah 3 mg/kgBB (Stoelting & Hillier, 2006).

Secara umum anestesi lokal bekerja dengan mencegah transmisi impuls syaraf dengan menghambat masuknya ion sodium yang melalui saluran ion-selektif sodium pada membran saraf. Saluran sodium itu sendiri merupakan reseptor spesifik bagi molekul anestesi lokal. Sumbatan pada saluran sodium oleh molekul anestesi lokal mengakibatkan hambatan minimal maupun menyeluruh terhadap permeabilitas sodium. Perubahan influx sodium yang mengakibatkan kegagalan peningkatan permeabilitas saluran ion sodium sehingga menurunkan kecepatan depolarisasi yang oleh karena itu ambang potensial tidak tercapai sehingga aksi potensial tidak disebarkan, periode refraktori memanjang, dan terjadi perlambatan kecepatan konduksi (Stoelting & Hillier, 2006; Moiniche dkk., 2002).

Mekanisme bagaimana anestesi lokal menghambat konduksi sodium adalah anestesi lokal dalam bentuk kation bekerja pada reseptor di dalam saluran sodium, pada membrane sel dan kemudian menghambatnya. Anestesi lokal dapat mencapai saluran sodium melalui jalur lipofilik yang secara langsung menembus membran lipid atau melalui pembukaan aksoplasmik. Efek blokade saraf dari 90% anestesi lokal amida adalah dengan mekanisme ini. Mekanisme yang kedua adalah dengan ekspansi membran. Ini merupakan interaksi obat dan reseptor yang nonspesifik (Miller, 2006).

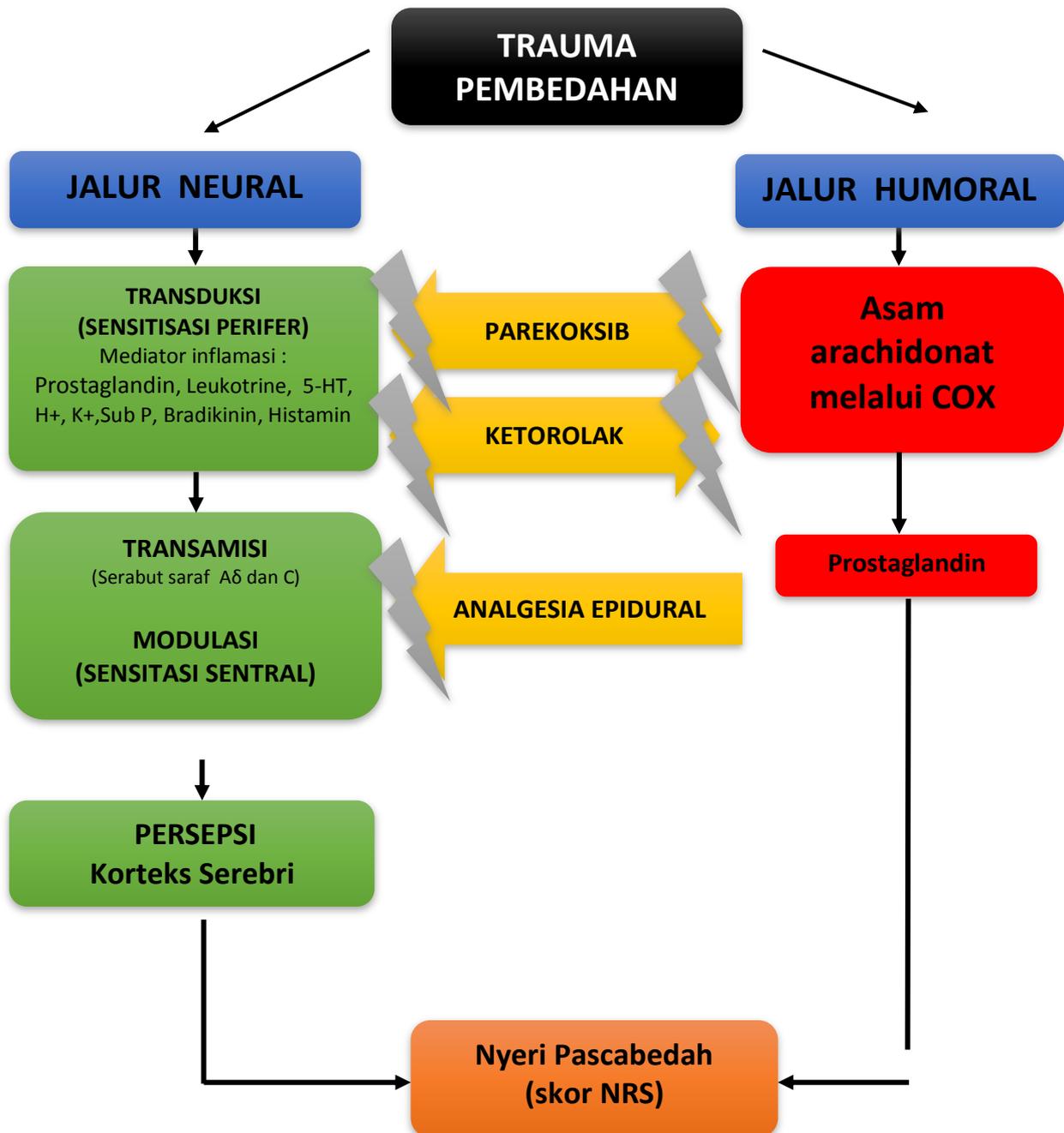
Anestetik lokal umumnya digunakan untuk menghasilkan anestesi topikal, infiltrasi dan regional. Efek antiinflamasi dari anestesi lokal dapat merupakan efek yang bermanfaat pada periode perioperatif, dimana hal ini lebih berkaitan dengan anestesi spinal atau epidural. Anestesi lokal dapat mengatur respon inflamasi dan dapat bermanfaat dalam meredakan cedera inflamasi perioperatif. Manfaat yang ditunjukkan oleh anestesi epidural (meredakan nyeri, mencegah thrombosis akibat hiperkoagulasi) merefleksikan efek antiinflamasi dari anestesi lokal (Stoelting & Hillier, 2006).

Mekanisme efek antiinflamasi dari anestesi lokal tidak bergantung pada blokade saluran ion sodium yang merupakan mekanisme efek anestesi dari obat ini. Secara detail mekanisme kerja efek antiinflamasi anestesi lokal tidak sepenuhnya dipahami, namun nampaknya melibatkan interaksi yang reversibel dengan membran protein dan lipid yang

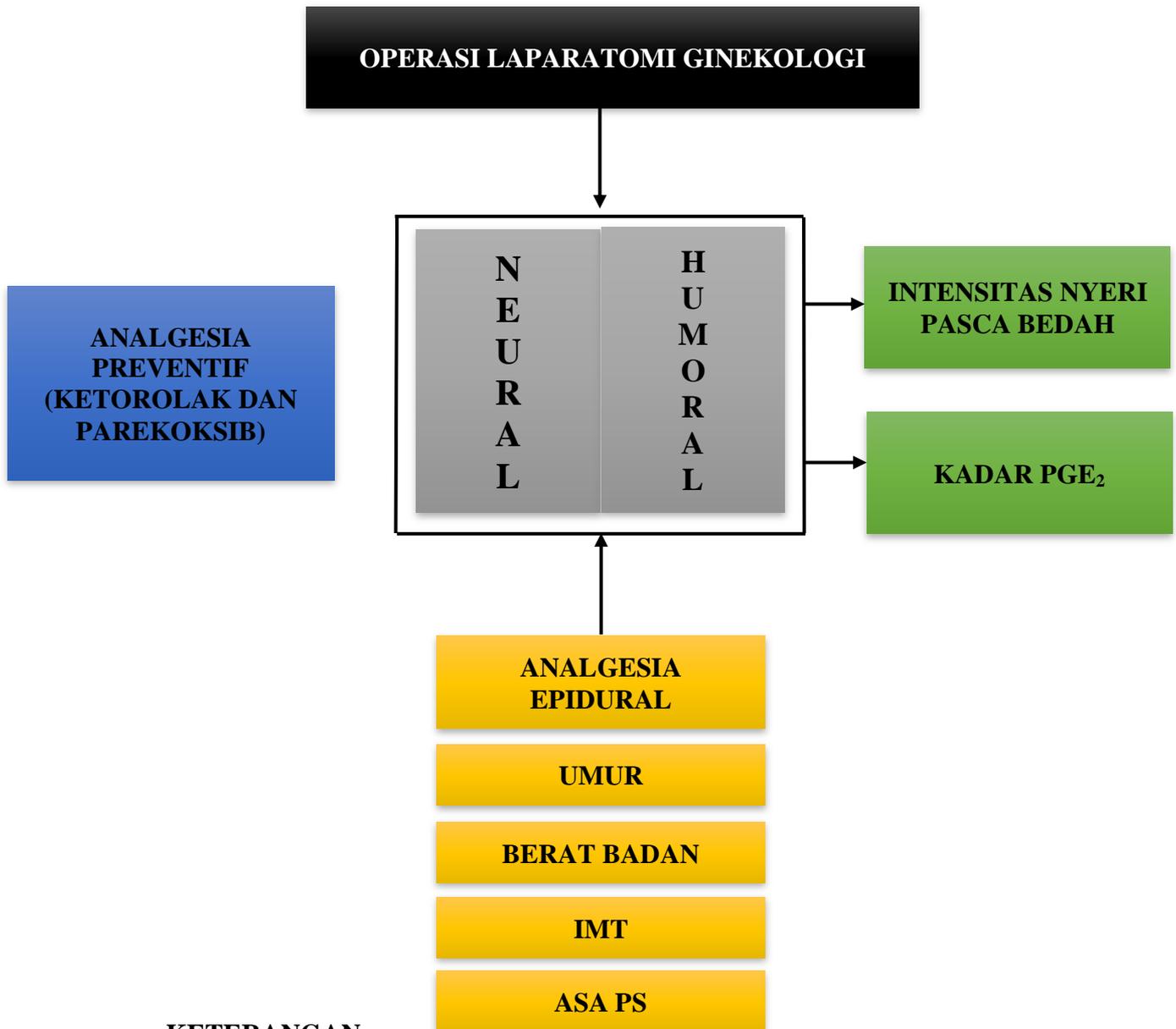
mengatur aktivitas metabolik sel, migrasi, eksositosis dan fagositosis. Anestesi lokal dapat mengatur respon inflamasi dengan menghambat sinyal mediator inflamasi. Sebagai contoh, anestesi lokal menghambat *platelet-activating factor* (suatu mediator inflamasi), yang memulai *signaling mechanism* pada tahap awal dari *acute respiratory distress syndrome*. Banyak mediator (thrombin, thromboxane, *platelet activating factor*, dan interleukin) inflamasi dan system hemostasis yang bekerja melalui *G-protein-coupled receptors*. Anestesi lokal dapat menghambat protein G yang mengakibatkan efek antiinflamasi. Kinerja antiinflamasi yang poten dari anestesi lokal, lebih superior pada beberapa aspek dibandingkan dengan kelompok antiinflamasi tradisional seperti NSAID dan steroid. Dimana telah dibuktikan keberhasilannya dalam pengobatan luka bakar, sistitis interstisial, proctitis ulseratif, arthritis dan infeksi herpes simpleks (Stoelting & Hillier, 2006; Cassuto dkk., 2006).

Pada orang dewasa, penggunaan bupivakain pada epidural 1-2cc/segmen untuk blok total. Merupakan suatu agen terpilih untuk epidural. Agen anestesi yang umum digunakan sebagai analgesia adalah bupivakain dan ropivakain dengan konsentrasi 0,125% - 0,25%. Pada penempatan kateter tepat terhadap dermatom insisi, kecepatan infus 5-10 cc/jam umumnya memberikan analgesia yang optimal (Beloeil dkk., 2009).

BAB III KERANGKA TEORI



BAB IV
KERANGKA KONSEP



KETERANGAN :

Variabel Bebas

Variabel Tergantung

Variabel Kendali

Variabel Antara

BAB V

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian uji acak tersamar ganda (*Randomized double blind clinical trial*).

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan jearingnya dan dimulai minggu pertama bulan april 2017 sampai jumlah sampel terpenuhi.

C. Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi target penelitian ini adalah pasien yang akan menjalani operasi laparatomi ginekologi dengan prosedur anestesi epidural di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan jearingnya. Sampel penelitian adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan setuju untuk ikut dalam penelitian, yang diambil dengan metode *consecutive sampling*.

D. Perkiraan Besar Sampel

Pada penelitian ini menggunakan penelitian analitik numerik tidak berpasangan. Dengan demikian rumus besar sampel yang digunakan adalah (Rosenquist & Vrooman, 2013) :

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(Z_\alpha + Z_\beta) S}{X_1 - X_2} \right]^2$$

Kesalahan tipe I ditetapkan sebesar 5%, hipotesis satu arah, $Z_\alpha = 1,64$

Kesalahan tipe II ditetapkan sebesar 10%, maka $Z_\beta = 1,28$

Selisih minimal yang dianggap bermakna $(X_1 - X_2) = 0,39$

Simpang baku (S) = $0,45^7$

Dengan demikian :

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(1,64 + 1,28) 0,45}{0,39} \right]^2$$

Dengan memasukkan nilai-nilai di atas pada rumus, maka diperoleh nilai $n_1 = n_2$ sebesar 19,46 atau dibulatkan menjadi 20, jadi jumlah sampel pada masing-masing kelompok adalah 20 pasien.

E. Kriteria Inklusi, Eksklusi, dan Drop Out

1. Kriteria Inklusi

- a. Pasien yang menjalani pembedahan laparatomi ginekologi.
- b. Setuju dilakukan teknik anestesi dan analgesia epidural.
- c. Keluarga pasien setuju untuk ikut serta dalam penelitian.
- d. Ada persetujuan dokter primer yang merawat.
- e. Status fisik ASA I-II.
- f. Perempuan.
- g. Usia 16 - 65 tahun.
- h. Indek Masa Tubuh (IMT) 18,50 – 24,99 kg/m².

- i. Tidak menerima terapi obatan yang dapat mempengaruhi kadar PGE-₂, suhu tubuh dan hemodinamik (seperti antipiretik, kokain, amfoterisin B, phenobarbital, dopamin, dobutamin, norefineprin, dll) minimal dalam 24 jam.

2. Kriteria Eksklusi

- a. Adanya kontraindikasi tindakan pemasangan kateter epidural.
- b. Alergi terhadap bahan penelitian.
- c. Kondisi gangguan medis yang tidak terkontrol, misalnya gangguan fungsi hati, ginjal, koagulasi serta kardiovaskular.
- d. Pasien dengan riwayat penggunaan golongan narkotika, antikonvulsi, kortikosteroid, atau OAINS < 24 jam.
- e. Hemodinamik tidak stabil.
- f. Sedang menerima tranfusi darah.
- g. Perdarahan aktif.

3. Kriteria Drop Out

- a. Selama observasi terjadi efek samping yang hebat.
- b. Sampel lisis.
- c. Timbul alergi terhadap alat dan bahan penelitian yang sebelumnya tidak diketahui.
- d. Pasien/keluarga pasien mengundurkan diri.
- e. Anestesi epidural yang tidak optimal.

- f. Dibutuhkannya konversi teknik anestesi yaitu pada terjadi masalah serius (misalnya perdarahan masif, mual dan muntah hebat).
- g. Komplikasi pembedahan yaitu pasien yang memerlukan operasi ulang selama waktu pengamatan
- h. Lama operasi lebih dari 3 jam.

F. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik

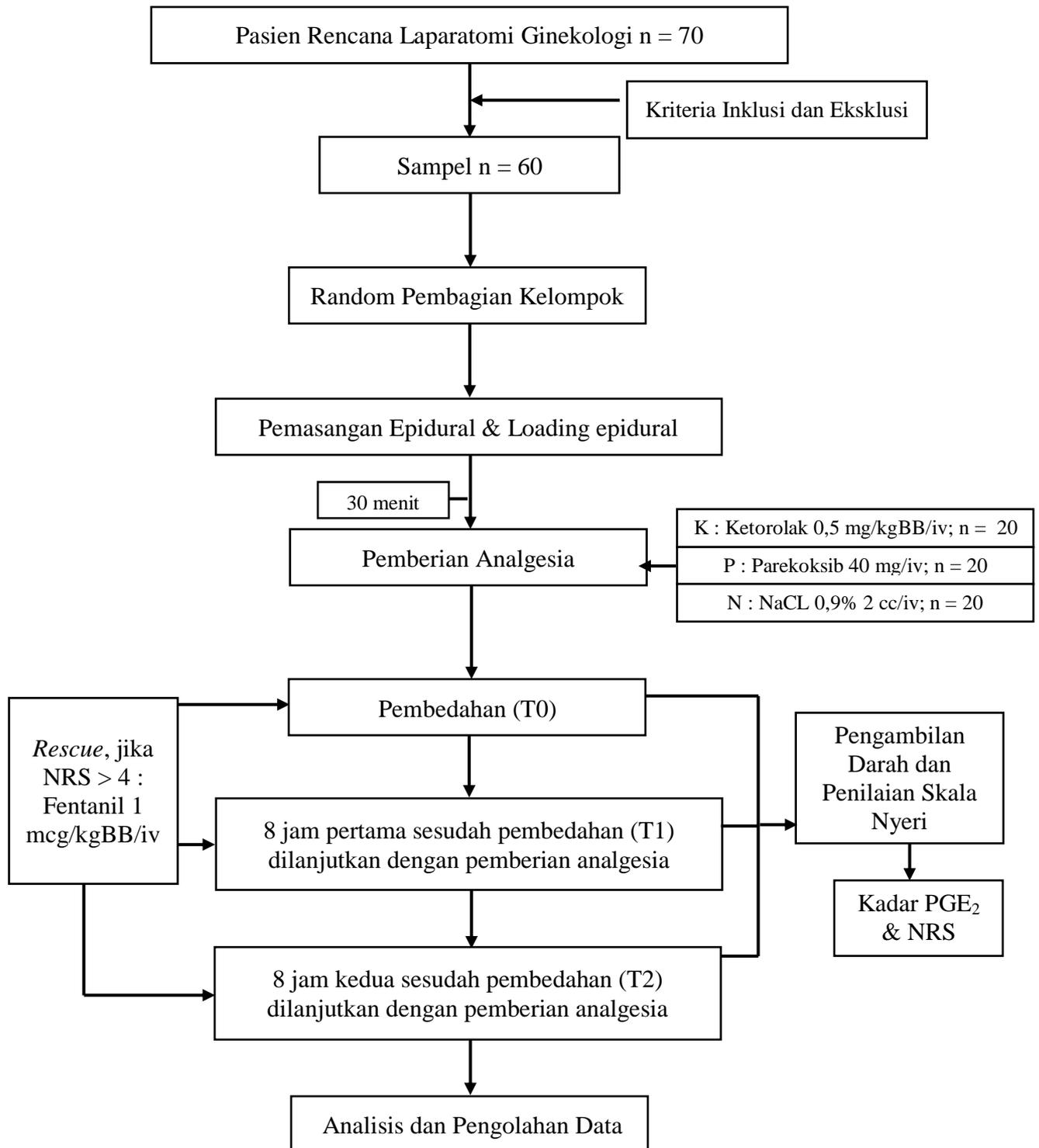
Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti meminta keterangan kelayakan etik (*ethical clearance*) dari komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Semua keluarga penderita yang memenuhi kriteria inklusi diberi penjelasan secara lisan dan menandatangani lembar persetujuan untuk ikut dalam penelitian secara sukarela. Bila karena suatu alasan penderita/keluarga penderita berhak mengundurkan diri dari penelitian ini.

G. Cara Kerja

1. Pasien yang memenuhi kriteria penelitian menjalani prosedur persiapan operasi elektif yang berlaku.
2. Malam sebelum operasi pasien diberikan premedikasi alprazolam tablet 0,5 mg.
3. Pasien dilakukan pemasangan kateter epidural pada interspace Th₁₁₋₁₂ dan kateter diarahkan cephalad 3 – 4 cm. Test dose lidokain 1,5% 45 mg 3 cc + adrenalin 1: 200.000 untuk mengetahui letak kateter epidural dan menilai kemungkinan insersi intravaskular.

4. Setelah test dose pada ketiga kelompok diberikan anestesi lokal bupivakain 0,5% 1-2 cc/ dermatom via kateter epidural dengan target blok Th₄-S₂ 30 menit prabedah, dilanjutkan intermitten 50% volume awal setiap 90 menit.
5. Pada Kelompok Perlakuan akan diberikan ketorolak 0,5mg/kgBB/iv, parekoksib 40 mg iv atau placebo (NaCl 0,9% 2 cc) 30 menit sebelum pembedahan dimulai.
6. Pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan PGE₂ saat pembedahan dimulai.
7. Penilaian NRS dilakukan bersamaan dengan pengambilan sampel darah PGE₂.
8. Diberikan sedasi dengan midazolam 0,1 mg/kgBB.
9. Pada kelompok ketorolak, dilakukan pemeriksaan kadar PGE₂ dan penilaian intensitas nyeri pada saat pembedahan, 8 jam pertama pascabedah dan 8 jam kedua pascabedah.
10. Pada kelompok parekoksib, dilakukan pemeriksaan kadar PGE₂ dan penilaian intensitas nyeri pada saat pembedahan, 8 jam pertama pascabedah dan 8 jam kedua pascabedah.
11. Pada kelompok plasebo, dilakukan pemeriksaan kadar PGE₂ dan penilaian intensitas nyeri pada saat pembedahan, 8 jam pertama pascabedah dan 8 jam kedua pascabedah.
12. Bila terdapat keluhan nyeri dengan nilai NRS lebih dari 4, maka diberikan analgetik tambahan (*rescue*) berupa fentanil 1 mcg/kgBB/iv
13. Selama observasi, kebutuhan analgetik tambahan, efek samping dan tanda vital dicatat.

H. Alur Penelitian



I. Alat dan Bahan

1. Prostaglandin E₂ Essay (R & D System).

Merupakan alat untuk mengukur kadar PGE₂ plasma menggunakan serum, dibaca dengan microplate reader dengan panjang gelombang 450 nm.

2. Monitor pasien merk Spacelabs Ultraview SL[®].

Monitor pasien merk Spacelabs Ultraview SL merupakan peralatan monitoring non invansif *bed side* yang dapat mengukur tekanan darah, tekanan arteri rerata, frekwensi nafas, EKG dan SpO₂. Monitor pasien ini di produksi oleh Spacelabs Healthcare Inc, USA.

3. Alat mengukur tekanan darah merk Riester Nova yang menggunakan air raksa.

J. Klasifikasi Variabel Berdasarkan Jenis Data dan Skala Pengukurannya

1. Variabel tergantung

- a. Kadar PGE₂.
- b. Intensitas Nyeri

2. Variabel bebas

- a. Ketorolak intravena.
- b. Parekoksib intravena.
- c. Plasebo (NaCl 0,9%) intravena.

3. Variabel antara

- a. Jalur Neural (Transduksi, Transmisi, Modulasi dan Persepsi)
- b. Jalur Humoral

4. Variabel kendali

- a. Umur
- b. ASA PS
- c. IMT
- d. Berat badan
- e. Analgesia Epidural

K. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

1. Definisi Operasional

- a. Laparatomi ginekologi adalah pembedahan dengan insisi dinding abdomen yang melibatkan bedah organ-organ ginekologik, termasuk didalamnya pengangkatan uterus, enukleasi mioma, atau ovarium.
- b. Kadar PGE₂ dinyatakan dalam pikogram (pg/ml).
- c. Kelompok P : Kelompok yang mendapat parekoksib intravena 40 mg.
- d. Kelompok K : Kelompok yang mendapat ketorolak 0,5 mg/kgBB intravena.
- e. Kelompok N : Kelompok yang mendapat placebo (NaCl 0,9% 2cc intravena).

- f. Umur dihitung berdasarkan tahun kelahiran yang tercantum dalam status penderita dan dikonfirmasi kembali dengan keluarga penderita.
- g. Indeks Massa Tubuh (IMT) didefinisikan sebagai massa tubuh individu dibagi dengan kwadrant dari tinggi badannya.
- h. Hipotensi adalah keadaan dimana tekanan arteri rata-rata turun > 25% dari tekanan darah basal.
- i. Instabilitas hemodinamik adalah keadaan dimana ada/meningkatnya kebutuhan dukungan dari obat-obatan vasoaktif terhadap pasien.
- j. Perdarahan aktif adalah keadaan terjadinya kehilangan darah sehingga membutuhkan transfusi lebih dari 2 unit eritrosit konsentrat atau *whole blood* dalam 24 jam.
- k. Efek samping obat/alat: efek lain yang tidak diinginkan dari pemberian obat-obat antipiretik yang berupa hipotensi, mual, muntah dan lain-lain.
- l. *Numerical Rating Scale* (NRS) adalah metode pengukuran intensitas nyeri dengan cara memberikan angka 1-10 kepada pasien, dengan tingkat kualitas nyeri skala 0 = tidak nyeri dan 10 = sangat nyeri yang pernah dibayangkan.
- m. Kebutuhan analgetika *rescue* adalah jumlah fentanil yang digunakan untuk analgetika yang adekuat.

- n. Waktu mulai,
- 1) T0 adalah saat pembedahan dimulai
 - 2) T1 adalah 8 jam pertama sesudah pembedahan
 - 3) T2 adalah 8 jam kedua sesudah pembedahan

2. Kriteria Objektif

- a. Berat Badan (BB), dinyatakan dalam kilogram (kg).
- b. Indeks Massa Tubuh (IMT), dinyatakan dalam kg/m^2 .
 - 1) $< 18,5 \text{ kg/m}^2$: gizi kurang.
 - 2) $18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$: normal.
 - 3) $25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$: *overweight*.
 - 4) $30 - 34,9 \text{ kg/m}^2$: obesitas.
- c. Umur: dinyatakan dalam tahun (th).
- d. Kadar PGE_2 : dinyatakan dalam pikogram (pg/ml), meningkat bila nilai PGE_2 lebih tinggi dari sebelum perlakuan, tetap bila sama dengan nilai PGE_2 sebelum perlakuan, dan menurun bila nilai PGE_2 lebih rendah dari sebelum perlakuan.

L. Pengolahan dan Penyajian Data

Data yang diperoleh diolah dengan software SPSS *for windows* 17.0. Dilakukan analisa univariat, bivariat dan multivariat. Hasil yang diperoleh ditampilkan dalam bentuk narasi, tabel, atau grafik. Adapun uji statistik yang digunakan antara lain:

1. Untuk mengetahui perbedaan karakteristik umur, berat badan dan IMT digunakan uji *One-way Anova*.
2. Untuk mengetahui perbedaan intensitas nyeri pada ketiga kelompok digunakan uji X^2 tapi pada penelitian tidak dapat dihitung.
3. Untuk mengetahui efek parecoxib dan ketorolak dalam menekan peningkatan inflamasi PGE_2 digunakan *OneWay Anova* yang dilanjutkan dengan uji *LSD/ Least Significant Different*.

M. Jadwal Penelitian

Penelitian ini dilakukan mulai dari minggu pertama bulan April 2017 sampai jumlah sampel terpenuhi.

1. Persiapan
 - a. Seminar proposal : 1 minggu
 - b. Persiapan alat dan bahan : 1 minggu
2. Pelaksanaan
 - a. Pengambilan dan pengumpulan data : sampai jumlah sampel terpenuhi
 - b. Analisa dan penyusunan data : 2 minggu.
3. 3. Pelaporan
 - a. Penulisan laporan akhir : 1 minggu
 - b. Seminar hasil : 1 minggu

N. Personalia Penelitian

1. Pelaksana : Dr. Jeffri Budianto
2. Pembimbing materi : Prof. DR. Dr. M. Ramli Ahmad, Sp.An-KAP-KMN
3. Pembimbing statistik : DR. Dr. Ilham Jaya Patellongi, M.Kes
4. Pembantu pelaksana : Peserta PPDS Anestesiologi UNHAS, Makassar

BAB VI

HASIL PENELITIAN

Dari 60 orang pasien yang mengalami pembedahan laparatomi ginekologi dan memenuhi kriteria terbagi dalam 3 kelompok, yaitu kelompok P (Parekoksib), kelompok K (Ketorolak) dan kelompok N (Plasebo) masing – masing 20 orang pasien. Adapun karakteristik sampel dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Sampel

Variabel	Kelompok			p
	Parekoksib (n=20)	Ketorolak (n=20)	Plasebo (n=20)	
Umur (tahun)	41,2(6,8)	43,7(9,4)	45,7(8,8)	0,237
Berat Badan (kg)	53,5(2,5)	55,7(3,5)	54,1(2,9)	0,065
IMT (kg/m ²)	22,19(1,21)	22,96(1,25)	22,64(1,18)	0,146
ASA	II	II	II	-

Data disajikan dalam bentuk angka dan dianalisis dengan uji One-Way ANOVA.

Dari tabel 1 di atas, berdasarkan karakteristik umur, berat badan, IMT dan ASA ketiga kelompok dapat dianggap homogen ($p > 0,05$). Artinya umur, berat badan, IMT dan ASA tidak ikut merancu perbedaan intensitas nyeri dan kadar PGE₂ serum.

Tabel 2. Intensitas Nyeri Pada Ketiga Kelompok

Kelompok	Saat Pembedahan (T0)		8 Jam Pertama Sesudah Pembedahan (T1)		8 Jam Kedua Sesudah Pembedahan (T2)	
	NRS=1	NRS=2	NRS=1	NRS=2	NRS=1	NRS=2
Parekoksib (n=20)	20	0	20	0	20	0
Ketorolak (n=20)	20	0	20	0	20	0
Plasebo (n=20)	20	0	17	3	18	2
Total	60	0	57	3	58	2

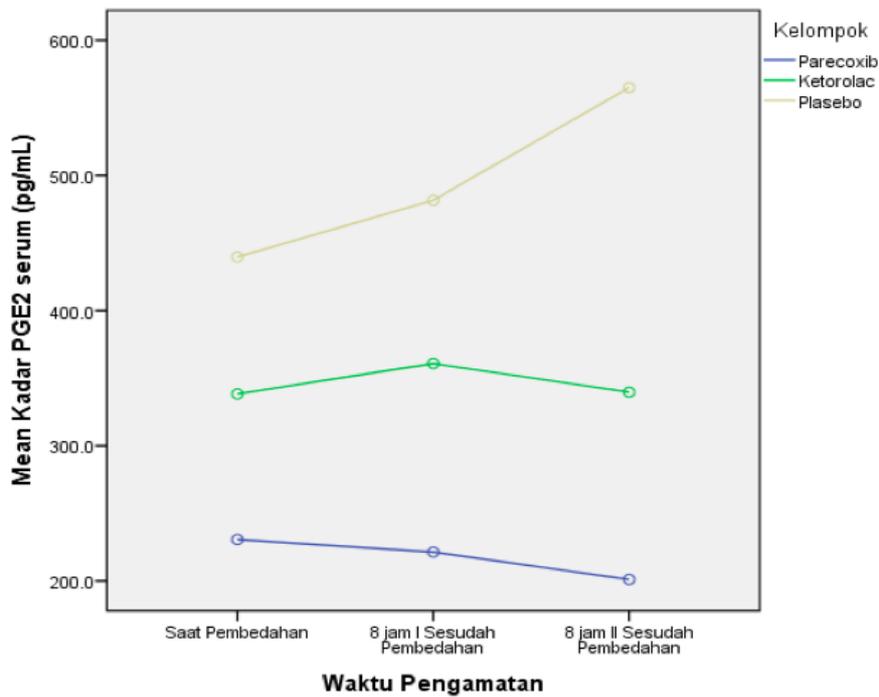
Dari tabel 2 di atas, dapat dilihat bahwa saat pembedahan nilai NRS pada ketiga kelompok sama yaitu bernilai 1. Setelah 8 jam pertama sesudah pembedahan, pada kelompok plasebo ditemukan 3 orang mengalami peningkatan intensitas nyeri dengan NRS 2, sedangkan pada kedua kelompok lainnya (parekoksib dan ketorolak) tidak mengalami peningkatan NRS sampai 8 jam kedua sesudah pembedahan. Artinya baik parekoksib dan ketorolak, efektif menekan intensitas nyeri hingga 8 jam kedua sesudah pembedahan, tetapi tidak dapat dianalisis perbedaannya secara statistik.

Tabel 3. Kadar PGE₂ Serum Pada Ketiga Kelompok

Kelompok	Saat Pembedahan (T0)		8 Jam Pertama Sesudah Pembedahan (T1)		8 Jam Kedua Sesudah Pembedahan (T2)	
	Mean(SD)	Min/Max	Mean(SD)	Min/Max	Mean(SD)	Min/Max
Parekoksib (n=20)	230,7(19,5) ^a	187/256	221,4(16,4) ^p	190/245	201,1(18,1) ^x	171/231
Ketorolak (n=20)	338,3(22,7) ^b	298/376	360,8(20,2) ^q	330/401	339,6(24,0) ^y	297/387
Plasebo (n=20)	439,7(35,1) ^c	345/478	481,7(60,1) ^r	363/590	565,1(58,7) ^z	460/719

Superscript yang sama pada kolom/baris yang sama menunjukkan hasil uji OneWayAnova dan LSD tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p>0,05$) bila berbeda berarti berbeda bermakna ($p<0,05$).

Dari tabel 3 di atas, terlihat bahwa saat pembedahan kadar PGE₂ serum pada kelompok plasebo paling tinggi secara bermakna ($p<0,05$) dari kedua kelompok lainnya, sedangkan pada kelompok parekoksib kadar PGE₂ lebih rendah secara bermakna ($p<0,05$) dari kelompok ketorolak. Walaupun terjadi perubahan kadar PGE₂ serum pada masing-masing kelompok setelah pembedahan kadar PGE₂ serum pada kelompok parecoxib paling rendah dibanding kelompok ketorolak dan plasebo. Selain itu, kadar PGE₂ serum kelompok parecoxib menurun baik pada 8 jam pertama maupun 8 jam kedua sesudah pembedahan, sementara kelompok plasebo meningkat pada 8 jam pertama dan terus meningkat pada 8 jam kedua. Pada kelompok ketorolak 8 jam pertama kadar PGE₂ meningkat, dan setelah 8 jam kedua menurun, tetapi tidak lebih rendah dari kelompok parekoksib.



Grafik 1. Dinamika Kadar PGE₂ Pada Ketiga Kelompok

Dari grafik 1 terlihat bahwa kadar PGE₂ serum saat pembedahan paling rendah pada kelompok parekoksib lalu diikuti oleh ketorolak dan paling tinggi pada plasebo. Selain itu pada placebo terjadi peningkatan kadar PGE₂ serum, 8 jam pertama sesudah pembedahan dan terus meningkat pada 8 jam kedua, sedangkan pada ketorolak 8 jam pertama meningkat tetapi menurun setelah 8 jam kedua. Berbeda dengan parekoksib 8 jam pertama sudah mengalami penurunan dan seterusnya menurun pada 8 jam kedua. Dapat disimpulkan bahwa parekoksib berefek menekan peningkatan inflamasi atau kadar PGE₂ serum saat pembedahan dan sampai 8 jam kedua setelah pembedahan, lebih kuat dari efek ketorolak.

BAB VII

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbandingan efek parekoksib dan ketorolak sebagai analgesia preventif pada pasien pasca bedah laparatomi ginekologi berdasarkan dinamika perubahan kadar PGE₂ dan intensitas nyeri.

Trauma jaringan dan nyeri akibat pembedahan yang diikuti proses inflamasi yang menimbulkan respon endokrin yang kemudian berakibat dengan peningkatan sekresi kortisol, katekolamin dan hormon stress lainnya. Takikardi, hipertensi, penurunan aliran darah regional, penurunan respon imunitas, hiperglikemi, lipolisis dan *negative nitrogen balance* dapat terjadi sebagai akibat respon ini dan juga akan disertai dengan perubahan metabolik. Respon stress memegang peranan penting dalam morbiditas dan mortalitas pascabedah (Ashburn & ready, 2001).

Ada tiga tahapan proses penyembuhan pada saat terjadi trauma jaringan, yaitu inflamasi akut, fase penyembuhan, dan *remodelling*. Pada fase inflamasi akut terjadi respon inflamasi yang menyebabkan timbulnya nyeri, bengkak, kemerahan, dan hangat di sekitar trauma. Hal ini adalah cara tubuh untuk melindungi diri yang terjadi pada 72 jam pertama setelah terjadinya trauma termasuk kadar prostaglandin (Gurkirpal, 2008).

A. Intensitas Nyeri

Pengelolaan nyeri pasca bedah sebaiknya ditujukan ke arah pencegahan atau meminimalkan terjadinya kedua proses sensitisasi tersebut. Preventif analgesia adalah mencegah terjadinya nyeri pasca bedah, nyeri kronik yang persisten bisa terjadi pada 10-50% kasus yang tidak mendapat adekuat analgetik pasca bedah. Sehingga analgesia preventif ini berdasarkan pada asumsi bahwa satu-satunya cara untuk mencegah terjadinya sensitisasi sentral adalah dengan memblokir sinyal nyeri apapun dari luka pembedahan, mulai dari saat insisi hingga penyembuhan luka sempurna. Diharapkan melalui pemberian analgetik secara menyeluruh sebelum nyeri timbul dan pasca bedah, maka dapat mengurangi intensitas dan durasi nyeri pada nyeri akut pascabedah, yang pada akhirnya mencegah timbulnya nyeri persisten (Tanra, 2002; Tanra, 2000).

Pada penelitian ini dilakukan kombinasi teknik analgesia epidural dengan menggunakan kombinasi bupivakain dan fentanil dengan OAINS (ketorolak 0,5 mg/kgBB/intravena dan parecoxib 40 mg/intravena).

Pada nyeri yang akut, kombinasi regional analgesia dan obat golongan lainnya seperti obat antiinflamasi non-steroid/ OAINS diperlukan untuk mengurangi bahkan menghilangkan nyeri yang timbul. Dari beberapa modalitas dalam penanganan nyeri akut pascabedah, teknik analgesia epidural merupakan salah satu modalitas yang paling banyak dilakukan. Pada kasus pasca bedah laparotomi ginekologi dengan

penilaian nyeri berat pasca bedah umumnya diberikan penanganan nyeri dengan teknik analgesia epidural. Analgesia epidural saat ini secara luas diterima sebagai salah satu pemberian teknik analgesia untuk penatalaksanaan nyeri akut pasca bedah. Analgesia epidural memberikan analgesia yang lebih superior dan memiliki keuntungan fisiologis tertentu, yakni mengurangi respon stress neuroendokrin akibat pembedahan. Anestesi epidural hanya dapat menghambat jalur neural dan tidak dapat menghambat jalur humoral (Brandsborg dkk., 2011; Ashburn & Ready, 2001; Samad dkk., 2012).

Pada penelitian ini, saat pembedahan nilai NRS pada ketiga kelompok sama yaitu bernilai 1. Setelah 8 jam pertama sesudah pembedahan, pada kelompok plasebo ditemukan 3 orang mengalami peningkatan intensitas nyeri dengan NRS 2, sedangkan pada kedua kelompok lainnya (parecoxib dan ketorolak) tidak mengalami peningkatan NRS sampai 8 jam kedua sesudah pembedahan. Artinya baik parekoksib dan ketorolak, efektif menekan intensitas nyeri hingga 8 jam kedua sesudah pembedahan. Hal ini tentu akan memberikan kenyamanan pasien pasca bedah dan memperbaiki hasil penelitian Apfelbaum dkk (2003), pada 250 pasien di Amerika Serikat yang menjalani pembedahan, terdapat sekitar 80% pasien mengalami nyeri akut pasca bedah. Beauregard dkk (1998), melaporkan bahwa 40% pasien mengalami nyeri sedang hingga berat selama 24 jam pertama setelah operasi.

Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian Halim D yang mengungkapkan efek analgesia preventif parekoksib 40 mg intravena lebih baik dibandingkan dengan ketorolak 0,5mg/kgBB intravena dilihat dari nilai tengah *Numerical Rating Scale* (NRS) yang lebih (Byers & Bonica, 2001). Pada penelitian ini, tidak menggunakan kombinasi analgesia epidural, dimana AE hanya dapat menghambat jalur neural dan tidak dapat menghambat jalur humoral, dimana sesuai dengan penelitian Ahmad (2012), membuktikan bahwa epidural *preemptif* tidak dapat menekan sensitisasi sentral melalui jalur humoral.

Hasil penelitian ini juga sesuai seperti yang disimpulkan Leykin dkk (2008), yang mengemukakan bahwa pemberian parekoksib intravena sama efektifnya dengan ketorolak intravena dalam menurunkan nyeri pascabedah.

B. Kadar Prostaglandin PGE₂

Akibat kerusakan jaringan akan dikeluarkan asam arakidonat selanjutnya akan diubah menjadi leukotriene oleh enzim lipoksigenase dan asam arakidonat diubah menjadi prostaglandin oleh enzim sikloksigenase. Obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS) mengurangi peradangan, tetapi tidak sama dengan obat steroid yang juga mengurangi peradangan. OAINS bekerja dengan mengurangi produksi prostaglandin. Prostaglandin adalah bahan kimia yang menyebabkan inflamasi, nyeri dan demam. Prostaglandin juga melindungi lapisan lambung dan usus dari efek kerusakan akibat asam lambung, menyebabkan pembekuan darah

dengan mengaktifkan trombosit darah, dan memelihara fungsi normal ginjal. OAINS menghambat aktivitas enzim COX-1 dan COX-2 yang membentuk prostaglandin (Fitzerald dkk., 2001).

Pemberian NSAID dapat menekan produksi prostanoid. Prostaglandin E_2 (PGE_2) terlibat dalam nyeri dan inflamasi. Prostaglandin memediasi sejumlah besar proses di tubuh termasuk inflamasi, nyeri, sekresi pelindung lapisan lambung, mempertahankan perfusi renal, dan agregasi platelet. Prostaglandin dengan cepat dimetabolisme, bertindak secara lokal dan terlibat dalam banyak proses yang menyebabkan inflamasi setelah cedera, mengatur kontraksi uterus, mempengaruhi vasokonstriksi dan vasodilatasi, dan terlibat dalam agregasi trombosit (Fitzerald dkk., 2001).

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Halim yang mengungkapkan efek analgesia preventif parekoksib 40 mg intravena lebih baik dibandingkan dengan ketorolak 0,5mg/kgBB intravena dilihat dari rata-rata perubahan kadar prostaglandin PGE_2 yang lebih rendah.

Kadar PGE_2 serum saat pembedahan paling rendah pada kelompok parekoksib lalu diikuti oleh ketorolak dan paling tinggi pada plasebo. Selain itu pada plasebo terjadi peningkatan kadar PGE_2 serum, 8 jam pertama sesudah pembedahan dan terus meningkat pada 8 jam kedua, sedangkan pada ketorolak 8 jam pertama meningkat tetapi menurun setelah 8 jam kedua. Berbeda dengan parekoksib 8 jam pertama sudah mengalami penurunan dan seterusnya menurun pada 8 jam kedua. Dapat

disimpulkan bahwa parekoksib berefek menekan peningkatan inflamasi atau kadar PGE₂ serum saat pembedahan dan sampai 8 jam kedua setelah pembedahan, lebih kuat dari efek ketorolak.

BAB VIII

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

1. Kombinasi analgesia epidural dengan parekoksib dan ketorolak efektif menekan intensitas nyeri hingga 8 jam kedua setelah pembedahan laparatomi ginekologi, walaupun *pain free* belum tercapai, dan tidak ditemukan perbedaan efek antara ketorolak dan parekoksib dalam menekan intensitas nyeri. Juga tidak ditemukan pasien yang mendapatkan obat tambahan opioid.
2. Kenaikan kadar PGE₂ plasma selama dan setelah pembedahan laparatomi ginekologi dapat ditekan dengan pemberian ketorolak (COX-I) dan parecoxib (COX-II), namun COX II memiliki efek lebih kuat daripada COX-I.

B. Saran

1. Saran Akademik
 - Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menemukan analgesia pascabedah laparatomi ginekologi yang lebih efektif daripada Parecoxib 40 mg intravena sehingga tercapai keadaan *pain free* dan *stress free* dengan melibatkan petanda (biomarker) inflamasi lainnya dengan waktu pengamatan yang lebih sesuai.

2. Saran Klinik

- Pemberian Parekoksib 40 mg intravena kombinasi dengan analgesia epidural sebagai analgesia preventif dapat dipertimbangkan untuk menekan insiden nyeri pascabedah laparatomi ginekologi.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad MR. Peran analgesia epidural preemtif terhadap intensitas nyeri, respon hemodinamik serta dinamika kadar sitokin proinflamasi dan antiinflamasi pada pasca bedah ekstremitas bawah. Disertasi Doktorat, Universitas Hasanuddin. Makassar. 2012
- Aida S, Baba H, Yamakura T, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. The effectiveness of preemitive analgesia varies according to the type of surgery: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 1999;89:711-16.
- 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.
- Ashburn MA, Ready LB. Postoperative pain. In: Bonica's management of pain. 3rd Ed. Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC (Eds). Lippincott Williams & Wilkins. New York. 2001: 67-72.
- Bajaj P, Ballary CC, Dongre NA, Baliga VP, Desai A. Role of parecoxib in pre-emptive analgesia comparison of the efficacy and safety of pre- and postoperative parecoxib in patients undergoing general surgery. *J Indian Med Assoc* 2004;102:272-78.
- Barton SF, Langeland FF, Snabes MC, LeComte D, Kuss ME, Dhadda S, dkk Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery. *Anesthesiology* 2002;97:306-14.
- Beloil H, Gentili M, Benhamou D, Mazoit JX. The effect of a peripheral block on inflammation-induced prostaglandin E₂ and cyclooxygenase expression in rats. *Anesth Analg* 2009; 109(3): 943-50.
- Botting RM. Inhibitors of cyclooxygenases: mechanism, selectivity and uses. *Journal of physiology and pharmacy* 2006; 57(5):113-124.
- Brandsborg B, Dueholm M, Jensen TS, Nikolajsen L. Mechanosensitivity before and after hysterectomy: a prospective study on the prediction of acute and chronic postoperative pain. *BJA* 2011;9:1-8.

- Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22:588-93.
- Byers MR, Bonica JJ. Peripheral pain mechanism and nociceptor plasticity. In : *Bonica's Management of Pain*. 3rd Ed. Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC (Eds). Lippincott Williams & Wilkins. New York. 2001:28-35.
- Carvalho B, Chu L. Valdecoxib for postoperative pain management after cesarean delivery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Obstetric Anesthesia* 2006; 103:664-9.
- Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta anaesthesiol scandin* 2006; 50(3): 265-82.
- Cheer SM, Goa KL. Parecoxib (parecoxib sodium). *Drugs* 2001;61:1142-48.
- Cottrel D, Broadman L. Spinal and Epidural Anesthesia for Ambulatory Surgery. In: Wong ed. *Spinal and Epidural Anesthesia*. New York: McGraw-Hill, 2007: 237-43.
- Dahl JB, Moniche S. Preemptive Analgesia. *British Medical Bulletin* 2004; 71: 13-27.
- Fitzerald GA, Patrono C. Coxib, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Eng J Med* 2001;345:433-42.
- Gurkirpal S. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Slipman, Curtis W, eds. *Interventional Spine: An Algorithmic Approach*. 1st ed. Philadelphia: Elsevier; 2008:113-128.
- Halim DN. Perbandingan efek antara ketorolak dengan parecoxib sebagai analgesia preventif terhadap intensitas nyeri dan kadar prostaglandin pada pasien pascabedah seksio sesarea. *Universitas Hasanuddin* 2016;1-48.
- Hurley RW, Murphy JD, et al. Acute postoperative pain. In: Miller RD, eds. *Miller's Anesthesia*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:2974-98.
- Isakson P, Hubbard R. Analgesics nonsteroidal antiinflammatory drugs. In *Anesthetic pharmacology : physiologic principles and clinical practice*. Churchill Livingstone, 2004: 435-53
- Katz J, Clarke H. Preventive analgesia and beyond: current status, evidence, and future directions. In: Macintyre PE, Walker SM,

- Rowbotham DJ, eds. Clinical pain management: acute pain. 2nd ed. London: Hodder & Staughton, 2008: 154-99.
- Kawahito Y. Clinical implication of cyclooxygenase-2 inhibitor. *Inflamm Reg* 2007;27:552-57.
- Kissin I. Preemptive Analgesia at the Crossroad. *Anesth Analg* 2005;100:754–6.
- Kleinman W, Mikhail M. Regional Anesthesia & Pain Management. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ ed. *Clinical anesthesiology*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2008 : 289-323.
- Leykin Y, Casati A, et al. A prospective, randomized, double-blind comparison between parecoxib and ketorolac for early postoperative analgesia following nasal surgery. *Minerva Anestesiologica* 2008; 74:475-9.
- Matsuoka T, Narumiya S. Roles of protanoids in inflammation, allergy, and immunity. *Inflamm Reg* 2008;28:423-33.
- Miller RD. Bupivacaine. In: *Miller's anaesthesia*. 6th ed. New York: Elsevier, Churchill Livingstone, 2006: 573-598.
- Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptif analgesia for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 2002; 96: 725-41.
- Morgan GE.et al., *Pain Management in Clinical Anesthesiology*, 3rd edition, Lange Medical Books, New York: 2002 : 309-58.
- Naito Y, Tamai S, Shingu K, Matsui T, Segawa H, Nakai Y, et al. Responses of plasma adrenocorticotropic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 1992;77(3):426-31.
- National Prescribing Service (NPS). COX-2 selective NSAID's : New Wonder Drugs?. 2010. Level 1/31. Buckingham Street, Surry Hills.
- Ong CKS, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: A meta-analysis. *Anesth Analg* 2005; 100: 757-73.
- Ophardt EC. Prostaglandins. Available from: <http://www.elmhurst.edu/~chm/vchembook/555prostagland.html> (accessed april 2nd, 2015)

- Padi SS, Jain NK, Singh S, Kulkarni SK. Pharmacological profile of parecoxib: a novel, potent injectable selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *Eur J Pharmacol* 2004;491:69-76.
- Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome from surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000; 93:1123–33.
- Rosenquist RW, Vrooman BM. Chronic pain management. In: *Clinical anesthesiology*. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD (Eds). 5th Ed. McGraw Hill. New York. 2013: 1023-85.
- Samad TA, Sapirstein AA, Woolf CJ. Prostanoid and pain : unraveling mechanism and revealing therapeutic targets. *Trens Mol Med* 2012;8:390-96.
- Siribumrungwong K, Cheewakidakam J, Tangtrakuwanich B, Nimmaanrat S. Comparison parecoxib and ketorolac as preemptive analgesia in patients undergoing posterior lumbar spinal fusion : a prospective randomized double blinded placebo controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2015; 16: 59.
- Stoelting RK, Hillier SC. Local anesthetic. In: *Pharmacology & physiology in anesthetic practice*. 4thed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 179-207.
- Tanra AH. Nyeri akut: mekanisme dan pengelolaannya. Kumpulan makalah PERDOSSI Makassar. 1999
- Tanra AH. Pengelolaan nyeri pasca bedah, Kumpulan makalah PIB XI IDSAI Medan, 2002 : 413.
- Tanra AH. Pengelolaan pascabedah. Kumpulan makalah PIB XI IDSAI. Medan. 2002:413
- Tanra AH. Prinsip dasar pengelolaan nyeri. Makalah symposium penanganan nyeri. PIB XII FK Unhas. Makassar. 2000: 1-7
- The American society of anesthesiologist task foerce on acute pain management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. *Anesthesiology*. 2004;100: 1573-81
- Xu LL, Shen JJ, Zhou HY. Effects of parecoxib sodium preemptive analgesia on perioperative cytokine responses and stress responses in patients undergoing ophthalmology surgery. *Chin J Med Gen* 2010;90:1893-96.

Zeilhofer, H.U., Brune, K. 2013. Cyclooxygenase Inhibitors: Basic Aspects. dalam Melzack, R. (ed), *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. Edisi ke-6, Saunder Elsevier, Philadelphia. hlm. 444-54.



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN



RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu
JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.
Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, MMed, PhD, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103, Fax: 0411-581431

REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK

Nomor : 197 / H4.8.4.5.31 / PP36-KOMETIK / 2017

Tanggal: 10 April 2017

Dengan ini Menyatakan Bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

No Protokol	UH17020109	No Sponsor	
Peneliti Utama	dr. Jeffri Budianto	Protokol	Pribadi
Judul Peneliti	Peran obat anti inflamasi non steroid sebagai analgesia preventif terhadap intensitas nyeri dan kadar prostaglandin pada pasien pasca operasi laparatomi ginekologi		
No Versi Protokol	2	Tanggal Versi	17 Maret 2017
No Versi PSP	2	Tanggal Versi	17 Maret 2017
Tempat Penelitian	RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar		
Dokumen Lain			
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal	Masa Berlaku 10 April 2017 sampai 10 April 2018	Frekuensi review lanjutan 2 hari
Ketua Komisi Etik Penelitian	Nama Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK	Tanda tangan 	Tanggal
Sekretaris Komisi Etik Penelitian	Nama dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK.	Tanda tangan 	Tanggal

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari protokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan

Lampiran 1.

NASKAH PENJELASAN KEPADA SUBYEK UNTUK PERSETUJUAN

Selamat siang Bapak/Ibu/Saudara(i).

Bagaimana keadaannya Bapak/Ibu/Saudara(i)? Kenalkan nama saya dr. Jeffri Budianto, saya adalah asisten dokter bius. Saya ingin mengadakan penelitian yang berhubungan dengan penanganan nyeri, dan mengharapkan partisipasi dari Bapak/Ibu/Saudara(i), tapi sebelumnya saya akan menjelaskan prosedur pembiusan dan penelitian yang akan saya lakukan.

Perlu diketahui bahwa dalam menangani nyeri pasca operasi sesar nanti akan digunakan obat penghilang nyeri yang akan diberikan bahkan sebelum dimulainya prosedur operasi dan setelah selesainya operasi. Obat tersebut akan diberikan melalui jalur infus.

Secara singkat prosedurnya sebagai berikut : Sebelum dimulai operasi akan diberikan obat penghilang nyeri melalui jalur infus. Setelah itu dimulailah operasi. Setelah operasi selesai tetap akan diberikan obat penghilang nyeri tersebut sampai dengan 24 jam pasca operasi. Setiap kali diberikan obat penghilang nyeri tersebut, akan dilakukan pengambilan darah. Jadi akan dilakukan pengambilan darah sebanyak tiga kali selama penelitian ini.

Penelitian yang akan saya laksanakan adalah untuk menilai efek obat penghilang nyeri yang akan dikorelasikan dengan perubahan biomarker prostaglandin PGE₂ dalam darah. Jika setuju, Ibu akan dimasukkan ke dalam salah satu kelompok penelitian tersebut. Penentuan kelompok tersebut dilakukan secara acak.

Pada dasarnya penelitian ini dilakukan untuk memberikan rasa nyaman pada pasien dengan menekan rasa nyeri, sehingga Ibu diharapkan akan merasakan nyeri pasca operasi yang minimal. Efek samping yang mungkin timbul dari penggunaan obat penghilang nyeri ini

dapat berupa reaksi alergi (gatal dan kemerahan pada kulit) dan pada pemakaian yang lama dapat menyebabkan penurunan jumlah sel darah putih dalam tubuh. Namun jika terjadi demikian, saya sebagai peneliti akan melakukan tindakan penanganannya, dan biaya yang timbul dari penanganan tersebut tidak akan dibebankan kepada pasien dan menjadi tanggung jawab peneliti.

Semua data-data mulai dari identitas sampai hasil penelitian akan dijamin kerahasiaannya.

Semua biaya yang ada dalam pelaksanaan penelitian ini menjadi tanggung jawab peneliti dan tidak ada biaya tambahan apapun yang akan dikenakan kepada Bapak/Ibu/Saudara(i). Jika terjadi efek samping, maka biaya yang digunakan untuk penanganan efek samping tersebut ditanggung sepenuhnya oleh peneliti dan Bapak/Ibu/Saudara(i) tidak diberikan kompensasi berupa uang atau barang.

Jika Bapak/Ibu/Saudara(i) setuju untuk ikut serta dalam penelitian ini, kami persilakan untuk menandatangani formulir persetujuan untuk ikut dalam penelitian ini (formulir terlampir). Namun bila Bapak/Ibu/Saudara(i) tidak bersedia ikut dalam penelitian ini atau mungkin mengundurkan diri dari penelitian ini, kami tidak akan memaksakannya dan Bapak/Ibu/Saudara(i) dapat menandatangani formulir penolakan yang kami lampirkan. Kami tetap memberikan pelayanan sebagaimana mestinya sesuai dengan standar pelayanan medis yang berlaku.

Bila ada sesuatu ketidaksesuaian selama rangkaian penelitian ini, Bapak/Ibu/Saudara(i) bersama saya selaku peneliti dapat menelaah kembali untuk mencari jalan terbaik dalam menangani ketidaksesuaian tersebut. Jika ada yang belum dimengerti dipersilahkan untuk bertanya atau atau menghubungi kami melalui nomor HP yang tercantum di bawah. Terima kasih atas perhatian dan kerjasamanya.

Terima kasih,

Dr. Jeffri Budianto

Lampiran 2

PERSETUJUAN SETELAH PENJELASAN

PERAN OBAT ANTI INFLAMASI NON STEROID SEBAGAI ANALGESIA PREVENTIF TERHADAP INTENSITAS NYERI DAN KADAR PROSTAGLANDIN-E2 PADA PASIEN PASCA BEDAH LAPARATOMI GINEKOLOGI

Yang bertandatangan dibawah ini :

Nama/Umur :
A l a m a t :
No. Rekam Medis :

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa saya telah mendapatkan penjelasan dan kesempatan bertanya hal-hal yang belum saya mengerti tentang penelitian ini. Penjelasan tersebut meliputi manfaat dan keuntungan serta efek samping dari pemberian Ketorolak dan Parekoksib yang akan diberikan pada saya /keluarga saya selama penelitian ini.

Saya juga telah mendapatkan penjelasan bahwa dalam penelitian ini saya akan masuk ke dalam salah satu kelompok perlakuan, yang mendapatkan obat Ketorolak atau Parekoksib.

Secara teoritis, perlakuan pemberian obat ini aman dan memiliki efek samping yang minimal. Meskipun demikian efek samping bisa saja terjadi tanpa bisa diprediksi sebelumnya. Efek samping yang paling sering timbul dari obat Parekoksib adalah mual. Efek samping lainnya adalah hipertensi, pusing, dispepsia, insomnia, gatal, berkeringat, oliguria, dan arthralgia. Efek yang tidak diinginkan dapat terjadi berupa gagal ginjal akut, gagal jantung, hepatitis, alergi, sampai sindroma Steven-Johnson. Pada Ketorolak, efek samping dapat berupa reaksi alergi (gatal dan

kemerahan pada kulit) dan perdarahan saluran cerna. Bila terjadi hal demikian peneliti akan memberikan obat-obatan dan melakukan tindakan untuk menangani efek samping tersebut.

Setelah mendapat penjelasan tersebut, dengan ini saya menyatakan secara sukarela ikut serta dalam penelitian ini dan berhak mengundurkan diri bila ada alasan sehubungan dengan kesehatan keluarga saya. Demikian pula jika terjadi ketidaksesuaian, saya akan menelaah kembali untuk mencari jalan keluar yang terbaik tentang ketidaksesuaian tersebut.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan.

Makassar, 2017

Saksi,

Tanda Tangan Yang Menyatakan,

1. _____

2. _____

Penanggung Jawab Medik,
Prof. DR. Dr. Muh. Ramli, Sp.An-KAP-KMN
Telp. 0811442733
Jln. A.P Pettarani GA7 No 9
Komplek IDI Panakukkang Makasar

Penanggung Jawab Penelitian,
Dr. Jeffri Budianto
Tlp. 081232033096
Rusunawa Unhas B-503
Perintis Kemerdekaan KM-10
Makasar

Lampiran 3: Format Status Subyek Penelitian

CASE REPORT FORM

I. Identitas

Nama/Umur/RM : /tahun /
Jenis Kelamin : L / P
BB/PB : kg/.....cm. BMI :..... kg/m²
Diagnosis :
Rencana operasi :

II. Anamnesis

.....
.....
.....

III. Pemeriksaan Fisis

Tanda Vital :
Tekanan Darah :mmHg Pernapasan :x/mnt BB :.....kg
Denyut Nadi :x/mnt Suhu :⁰C PB :.....cm
VAS :
Kepala :
Leher :
Thoraks :
Abdomen :.....
Ekstremitas :.....

IV. Pemeriksaan Penunjang

Laboratorium :
Darah rutin :

Urine rutin :

Kimia darah :

Pemeriksaan penunjang lainnya : Foto Thorak :

V. Diagnosis :

VI. Kesimpulan

Pasien ASA PS

Lampiran 4 : Lembar Pengamatan

LEMBAR PENGAMATAN

1. **Diagnosis MRS** :

2. ASA PS :
3. Mulai anestesi :
4. Mulai operasi :
5. Selesai operasi :

WAKTU	PENGUKURAN				
	KADAR PGE ₂	TDS	TDD	FDJ	NRS
T0					
T1					
T2					

EFEK SAMPING	WAKTU		
	T0	T1	T2
Mual			
Muntah			
Hipotensi			

RESCUE	WAKTU				
Fentanil					
Ondansetron					
Efedrin					

Lampiran 5 : Persetujuan Dokter Primer

Kepada Yang Terhormat

Teman Sejawat Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi

di tempat

Assalamu Alaikum Warahmatullaahi Wabarakaatuh.

Dengan hormat,

Dalam rangka penyelesaian tugas akhir pada bagian Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif, dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran UNHAS, kami bermaksud melaksanakan penelitian dengan judul **PERAN OBAT ANTI INFLAMASI NON STEROID SEBAGAI ANALGESIA PREVENTIF TERHADAP INTENSITAS NYERI DAN KADAR PROSTAGLANDIN E2 PADA PASIEN PASCA BEDAH LAPARATOMI GINEKOLOGI**

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efek antara ketorolak dengan parekoksib intravena dalam menangani nyeri pasca bedah laparatomi ginekologi, yang akan dilaksanakan mulai bulan April – Mei 2017.

Sehubungan dengan hal tersebut, dengan ini kami meminta persetujuan untuk melakukan penelitian pada pasien yang dokter rawat.

Atas kerjasamanya kami mengucapkan banyak terima kasih.

Wassalamu Alaikum Warahmatullaahi Wabarakaatuh.

Makassar, 17 Maret 2017

Peneliti,

Dr. Jeffri Budianto