

**EFEKTIVITAS KOMBINASI IBUPROFEN DAN PARACETAMOL  
INTRAVENA TERHADAP KUALITAS ANALGESIA  
PASCA OPERASI ODONTEKTOMI MOLAR TIGA**

**NILAWATI**

**J045 192 004**



**PROGRAM STUDI BEDAH MULUT DAN MAKSILOFASIAL**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**

**EFFECTIVENESS OF IBUPROFEN AND PARACETAMOL  
INTRAVENOUS ON THE QUALITY OF ANALGESIA AFTER  
THIRD MOLAR ODONTECTOMY SURGERY**

**NILAWATI**

**J045 192 004**



**ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY STUDY PROGRAM**

**FACULTY OF DENTISTRY**

**HASANUDDIN UNIVERSITY**

**MAKASSAR**

**2024**

**TESIS**

**EFEKTIVITAS KOMBINASI IBUPROFEN DAN PARACETAMOL  
INTRAVENA TERHADAP KUALITAS ANALGESIA  
PASCA OPERASI ODONTEKTOMI MOLAR TIGA**

**NILAWATI**

**J045 192 004**



*Tesis ini Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat  
untuk Memperoleh Gelar Spesialis Bedah Mulut  
dan Maksilofasial*

**PROGRAM STUDI BEDAH MULUT DAN MAKSILOFASIAL**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2024**

SEMINAR HASIL PENELITIAN

**EFEKTIVITAS KOMBINASI IBUPROFEN DAN PARACETAMOL  
INTRAVENA TERHADAP KUALITAS ANALGESIA PASCA  
OPERASI ODONTEKTOMI MOLAR TIGA**

Disusun dan diajukan oleh

**NILAWATI**  
**J045 192 004**

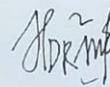
MENYETUJUI  
KOMISI PEMBIMBING

Pembimbing I



**drg. Moh. Cahali, MARS.,**  
**Sp.B.M.M., Subsp. T.M.T.M.J (K)**  
NIP. 196912121999031006

Pembimbing II



**drg. Hadira, M.K.G., Sp. B.M.M.,**  
**Subsp. C.O.M (K)**  
NIP. 1981112102020016001

Ketua Program Studi  
Spesialis Bedah Mulut dan Maksilofasial Universitas Hasanuddin



**drg. Andi Tajrin, M.Kes., Sp.B.M.M., Subsp.C.O.M(K)**  
NIP. 197410102003121002

**TESIS**  
**EFEKTIVITAS KOMBINASI IBUPROFEN DAN PARACETAMOL**  
**INTRAVENA TERHADAP KUALITAS ANALGESIA**  
**PASCA OPERASI ODONTEKTOMI MOLAR TIGA**

Disusun dan diajukan oleh  
**NILAWATI**

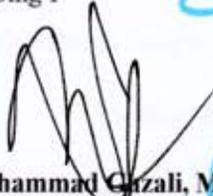
**NIM: J 045 192 004**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
pada tanggal 05 Februari 2024  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Komisi Pembimbing

Pembimbing I



**drg. Mohammad Gazali, MARS., Sp.B.M.M.,  
Subsp.T.M.T.M.J(K)**  
NIP. 196912121999031006

Pembimbing II



**drg. Hadira., Sp.B.M.M., Subsp.C.O.M(K)**  
NIP. 19811210 2009022010

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi  
Universitas Hasanuddin



**drg. Irfan Sugianto., M.MedED., Ph.d**  
NIP: 198102152008011009

Ketua Program Studi Spesialis  
Bedah Mulut dan Maksilofasial



**drg. Andi Tajrin, M.Kes., Sp.B.M.M.,  
Subsp.C.O.M. (K)**  
NIP. 197410102003121002

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Nilawati

NIM : J045 192 004

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Bedah Mulut dan  
Maksilofasial.

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Adapun bagian-bagian tertentu dalam penulisan tesis yang saya kutip dari hasil karya orang lain telah dituliskan dengan sumbernya secara jelas sesuai dengan norma, kaidah, dan etika pedoman penulisan tesis.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 05 Desember 2023



Handwritten signature of Nilawati.

Nilawati

## **PRAKARTA**

### **UCAPAN TERIMA KASIH**

*Alhamdulillah*, segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Allah SWT, atas terselesaikan tesis saya dengan baik. Shalawat dan taslim senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW, yang telah memberikan petunjuk yang lurus dan benar kepada umat manusia. Pada kesempatan ini, perkenankan penulis untuk menyampaikan rasa hormat dan terima kasih serta penghargaan yang sebesar- besarnya kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan, motivasi, dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan, terutama pada proses penelitian, penyusunan hingga penyempurnaan karya ilmiah tesis ini.

Rasa hormat dan terima kasih serta penghargaan yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada:

- 1 Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa,. M,Sc sebagai Rektor Universitas Hasanuddin
- 2 Prof. drg. Muhammad Ruslin, M.Kes., Ph.D., Sp.B.M.M., Subsp.Ortognat-D (K) sebagai Wakil Rektor I Universitas Hasanuddin,
- 3 drg. Moh.Gazali, MARS., Sp.B.M.M., Subsp. T.M.T.M.J (K) sebagai Pembimbing Utama dan drg. Hadira., M.KG., Sp.,B.M.M., Subsp. C.O.M (K) sebagai Pembimbing Pendamping, terimakasih atas bimbingan ilmu dan arahannya pada penelitian ini maupun selama saya menempuh pendidikan.
- 4 drg. Irfan Sugianto., M.MedED., Ph.D selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin
- 5 drg. Andi Tajrin, M. Kes., Sp.B.M.M., Subsp.C.O.M. (K), selaku Ketua Program Studi Spesialis Bedah Mulut dan Maksilofasial sekaligus sebagai Penasehat

Akademik dan seluruh tim dosen pengajar yang banyak memberikan ilmu, bimbingan, senantiasa memotivasi dan menginspirasi penulis selama mengikuti proses pendidikan dan penelitian.

- 6 Kepada teman-teman seperjuangan Residen Bedah Mulut dan Maksilofasial Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin, angkatan empat 2019 (drg.Syawaluddin Boy, drg. Andriansyah, drg. Hendrijaya Permana, drg. I Gede Arya Wira Yudha, drg. Yeyen Sutasmi, dan drg. Andi Askandar), kalian sangat hebat dan membanggakan, terimakasih atas saling berbagi ilmu dan saling memberi motivasi selama menempuh pendidikan.

Akhir kata penulis mempersembahkan karya tulis ini kepada kedua orang tua tercinta, Sakka dan Rosnah, saudara Sukri, Sulianti, Taslim, serta sahabat Nurmaliah, Nur Idawati, Normawati, Nur Asmaul Husna, Suhesti Suronoto, Hardianti, Murni Muhani, dan Paramita Tanjungsari yang senantiasa sabar dan memberikan dukungannya selama menjalani pendidikan. Terimakasih kepada seluruh keluarga, teman-teman residen yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu atas motivasi dan dukungannya yang tak ternilai. Penulis sadar bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, besar harapan penulis kepada pembaca atas kontribusinya baik berupa saran dan kritik yang sifatnya membangun demi kesempurnaan tesis ini. Akhirnya semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan rahmat-Nya kepada kita semua dan informasi yang disajikan dalam tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua, *Aamiin*.

Makassar, 05 Desember 2023



Nilawati

**EFEKTIVITAS KOMBINASI IBUPROFEN DAN PARACETAMOL  
INTRAVENA TERHADAP KUALITAS ANALGESIA PASCA OPERASI  
ODONTEKTOMI MOLAR TIGA**

**ABSTRAK**

**Pendahuluan:** Odontektomi merupakan tindakan bedah dentoalveolar untuk ekstraksi gigi impaksi yang mengakibatkan terjadinya inflamasi lokal sebagai komplikasi pasca operasi. Interleukin 6 (IL-6) dikaitkan dengan patofisiologi peradangan dan nyeri. Ibuprofen dan parasetamol bekerja pada tahapan nyeri yang berbeda, memperkuat penghalang pemrosesan nyeri. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas kombinasi Ibuprofen dan Parasetamol intravena dibandingkan Parasetamol intravena terhadap intensitas nyeri dan nilai IL-6 pasca odontektomi molar ketiga.

**Metode:** Penelitian ini dilakukan pada 38 pasien yang menjalani odontektomi gigi molar tiga dan dibagi menjadi dua kelompok analgesik pasca operasi. Kelompok A (Ibuprofen IV 400 mg dan Parasetamol IV 1000 mg), dan Kelompok B (Parasetamol IV 1000 mg). Skor nyeri (skor VAS) dan nilai IL-6 dinilai 24 jam sebelum dan setelah operasi.

**Hasil:** Rata-rata skor nyeri lebih rendah pada kelompok kombinasi meskipun tidak terdapat perbedaan tingkat nyeri yang signifikan secara statistik antara kelompok kombinasi dan kelompok Parasetamol Tunggal ( $P>0,05$ ). Skor VAS meningkat dua jam setelah operasi (Grup A=22, Grup B=32) sebelum menurun delapan jam kemudian (Grup A=19, Grup B =22). Terdapat perbedaan yang bermakna nilai IL-6 antara kelompok yang mendapat Ibuprofen dan Parasetamol intravena dengan kelompok yang mendapat Parasetamol intravena saja ( $P<0,05$ )

**Kesimpulan:** Untuk mengontrol nyeri pasca odontektomi molar ketiga, Ibuprofen intravena yang dikombinasikan dengan Parasetamol memiliki kualitas analgesik yang lebih baik dibandingkan Parasetamol intravena.

**Kata Kunci:** Ibuprofen, Interleukin 6, Odontektomi, Nyeri, Parasetamol.

**EFFECTIVENESS OF IBUPROFEN AND PARACETAMOL INTRAVENOUS  
ON THE QUALITY OF ANALGESIA AFTER THIRD MOLAR  
ODONTECTOMY SURGERY**

**ABSTRACT**

**Introduction:** Odontectomy is dentoalveolar surgery to remove an impacted tooth, resulting in local inflammation as postoperative complications. Interleukin 6 (IL-6) is associated with the pathophysiology of inflammation and pain. Ibuprofen and paracetamol work on different pain stages, strengthening the pain processing barrier. This study aims to evaluate the effectiveness of combination intravenous Ibuprofen and Paracetamol over intravenous Paracetamol on pain intensity and IL-6 levels after third molar odontectomy.

**Methods:** This study was conducted on 38 patients undergoing odontectomy for third molars and was divided into two groups of postoperative analgesics. Group A (IV Ibuprofen 400 mg and IV Paracetamol 1000 mg), and Group B (IV Paracetamol 1000 mg). The pain score (VAS score) and IL-6 levels were assessed 24 hours before and after surgery.

**Results:** The average pain score was lower in the combination group even though there was no statistically significant difference in the pain level between the combination group and the Paracetamol group ( $P>0.05$ ). The VAS score increased two hours following surgery (Group A=22, Group B=32) before declining eight hours later (Group A=19, Group B =22). The levels of IL-6 were significantly different between the group receiving intravenous Ibuprofen and Paracetamol and the group receiving intravenous Paracetamol alone ( $P<0,05$ )

**Conclusion:** For pain control following the third molar odontectomy, intravenous Ibuprofen combined with Paracetamol had a better analgesic quality than intravenous Paracetamol.

**Keywords:** Ibuprofen, Interleukin 6, Odontectomy, Pain, Paracetamol.

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGAJUAN TESIS.....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN.....</b>	<b>iv</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN TESIS .....</b>	<b>v</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....</b>	<b>vi</b>
<b>PRAKATA .....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>ix</b>
<b><i>ABSTRACT</i> .....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>xvi</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>xviii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar belakang .....	1
I.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
2.1 Impaksi molar tiga.....	6
2.2 Odontektomi Molar Tiga.....	8

2.3 Nyeri.....	10
2.3.1 Definisi Nyeri .....	10
2.3.2 Mekanisme Dasar Nyeri .....	11
2.3.3 Jenis-Jenis Nyeri.....	12
2.3.4 Skala Nyeri .....	15
2.4 Inflamasi dan biomarker IL 6 .....	18
2.5 Multimodal analgesik.....	21
2.5.1. Ibuprofen .....	23
2.5.2 Paracetamol .....	26
<b>BAB III KERANGKA TEORI DAN KONSEP.....</b>	<b>28</b>
3.1 Kerangka Teori .....	28
3.2 Kerangka Konsep.....	29
3.3 Hipotesis Penelitian .....	30
<b>BAB IV METODE PENELITIAN .....</b>	<b>31</b>
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	31
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	31
4.2.1 Waktu Penelitian .....	31
4.2.2 Tempat Penelitian.....	31
4.3 Populasi Penelitian .....	31
4.4 Teknik dan Besar Sampel dalam Penelitian.....	31
4.5 Variabel dan Defenisi Operasional Penelitian .....	32
4.5.1 Variabel Penelitian .....	32
4.5.2 Definisi Operasional Penelitian.....	33

4.6 Kriteria Sample .....	36
4.6.1 Kriteria Inklusi .....	36
4.6.2 Kriteria eksklusi .....	36
4.7 Alat dan Bahan.....	37
4.7.1 Alat Penelitian.....	37
4.7.2 Bahan Penelitian.....	37
4.8 Prosedur Penelitian.....	38
4.9 Analisis Data .....	39
4.10 Surat Pengajuan Etik Penelitian .....	39
4.11 Alur Penelitian.....	40
<b>BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>41</b>
5.1 Hasil Penelitian.....	41
5.1.1 Karakteristik Sampel.....	41
5.1.2 Skala Nyeri.....	42
5.1.3 Nilai Interleukin 6 (IL-6) .....	46
5.2 Pembahasan .....	47
5.2.1 Karakteristik Sampel.....	47
5.2.2 Skala Nyeri.....	47
5.2.3 Nilai Interleukin 6 .....	53
<b>BAB VI PENUTUP .....</b>	<b>56</b>
6.1 Kesimpulan.....	56
6.2 Saran .....	56
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>57</b>

<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>64</b>
-----------------------	-----------

## DAFTAR TABEL

Tabel 1 New Performa Indeks.....	9
Tabel 2 Skor Klasifikasi Pederson .....	9
Tabel 3. Tabel Distribusi jenis kelamin kedua kelompok.....	41
Tabel 4. Tabel distribusi sampel kedua kelompok .....	42
Tabel 5. Perbandingan skor nyeri (VAS) Pada Pengukuran Antar Waktu Pada Masing- Masing kelompok .....	42
Tabel 6. Perbandingan Skor Nyeri (VAS) antar Kelompok pada pemeriksaan Pra Operasi, 2 Jam, 8 jam, 24 Jam Pasca Operasi .....	43
Tabel 7. Perbandingan Selisih Skor Nyeri (VAS) Pada Pengukuran Antar Waktu pada Masing-masing Kelompok.....	45
Tabel 8. Perbandingan nilai IL-6 pra operasi dengan post operasi pada masing-masing kelompok.....	46

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Klasifikasi Impaksi .....	7
Gambar 2. Rute dasar transmisi nyeri .....	12
Gambar 3 Skala VAS .....	18
Gambar 4. Kerangka Teori Penelitian .....	28
Gambar 5. Kerangka Konsep Penelitian .....	29
Gambar 6 Alur Penelitian.....	40
Gambar 7. Perbandingan skor nyeri (VAS) pada pengukuran antar waktu pada masing-masing kelompok .....	43
Gambar 8. Perbandingan skor nyeri (VAS) antar kelompok pada pemeriksaan pra operasi, 2 jam, 8 jam, 24 jam pasca operasi.....	44
Gambar 9. Perbandingan selisih skor nyeri (VAS) pada pengukuran antar waktu pada masing-masing kelompok .....	45
Gambar 10 Perbandingan nilai IL-6 pra operasi dengan post operasi pada masing-masing kelompok .....	46

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat izin penelitian di RSPTN Unhas .....	64
Lampiran 2 Surat izin penelitian di RSGMP Unhas .....	65
Lampiran 3 Rekomendasi Persetujuan Etik .....	66
Lampiran 4. Lembar Informed Consent.....	67
Lampiran 5. Lembar pemeriksaan VAS.....	68
Lampiran 6. Data hasil pemeriksaan nilai IL-6.....	69
Lampiran 7. Rekapitulasi Data Penelitian.....	70
Lampiran 8. Hasil Analisis Data .....	71
Lampiran 9. Dokumentasi Kegiatan Penelitian .....	73
Lampiran 10. Riwayat Hidup Penulis .....	74

## DAFTAR SINGKATAN

Istilah/Singkatan	Kepanjangan/Pengertian
IL-6	Interleukin-6
IV	Intravena
VAS	Visual Analog Scale
NSAID	Non Steroidal Anti Inflammatory Drug
COX	Siklooksigenase
TNF	Tumor Necrosis Factor
IASP	International Association for the Study of Pain
SSP	Sistem Saraf Pusat
PAF	Platelet Activating Factor
5-HT	5-Hydroxytryptamine / Serotonin
AA	Asam Arakidonat
PG	Prostaglandin
HPS	Heft-Parker Scale
VRS	Verbal Rating Scale
NRS	Numeric Rating Scale
FPS	Face Pain Scale
WBS	Wong-Baker Scale
FCT	Full Cup Test
LTM1	Lower Third Molar Intervention
NF-kB	Nuclear Factor Kappa B
PAMP	Pathogen Associated Molecular Pattern
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
ARDS	Acute Respiratory Distress Sydrom
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
PACU	Post Anesthesia Care Unit
Tmax	Time maximum
Cmax	Concentration maximum
ASA	American Society of Anesthesiology
BMI/IMT	Body Mass Index/ Indeks Massa Tubuh
RSGMP	Rumah Sakit Gigi dan Mulut Pendidikan
RSPTN	Rumah Sakit Pendidikan Tinggi Negeri
UNHAS	Universitas Hasanuddin

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar belakang**

Odontektomi merupakan operasi yang dilakukan untuk mengangkat (ekstraksi) gigi yang mengalami impaksi (tertanam) di dalam tulang. Odontektomi merupakan suatu prosedur tindakan bedah regio oral dan maksilofasial yang paling umum dilakukan.<sup>1</sup>

Jumlah kasus impaksi gigi geraham sekitar 33% dari populasi. Berdasar data dari Hospital Episode Statistics, odontektomi di Inggris mencapai 63.000 tindakan per tahun dengan lebih dari sepertiga pasien pasca bedah mengalami nyeri inflamasi yang hebat setelah tindakan. Derajat nyeri pasca bedah odontektomi merupakan derajat ringan hingga sedang. Nyeri pasca bedah odontektomi meningkat sebanding jumlah gigi yang dicabut hingga dapat mencapai derajat nyeri sedang dan berat. Sekitar 40-60% dari pasien ini mengalami nyeri sedang hingga berat, sehingga membutuhkan terapi analgesik yang optimal. Obat parasetamol dan NSAID menghilangkan nyeri pasca operasi derajat ringan hingga sedang. Penggunaan obat tersebut pada saat ini telah digunakan secara luas pada manajemen nyeri pasca operasi odontektomi.<sup>1-4</sup>

Selain nyeri, edema dan keterbatasan bukaan mulut (trismus) adalah komplikasi pasca operasi yang paling sering dikaitkan dengan odontektomi gigi molar tiga rahang bawah. Tanda dan gejala klinis ini merupakan hasil dari proses inflamasi lokal yang dihasilkan oleh aktivasi jalur siklooksigenase (COX) dan selanjutnya peningkatan kadar prostaglandin di tempat yang cedera. Keduanya

memainkan peran penting dalam pelepasan sitokin proinflamasi (tumor necrosis factor alpha (TNF  $\alpha$ ), interleukin 1 (IL-1), dan interleukin 6 (IL- 6) terkait dengan patofisiologi nyeri dan inflamasi.<sup>1</sup>

Sebagian besar keadaan nyeri melibatkan banyak mediator dan jalur pensinyalan, pusat dan perifer; memberikan alasan yang masuk akal untuk pendekatan analgesik 'multimodal'. Selain itu, banyak kasus manajemen nyeri pasca operasi sulit diterapi dengan analgesik tunggal. Pedoman manajemen nyeri akut merekomendasikan pengobatan multimodal, karena efek aditif atau sinergis antar obat dapat meningkatkan analgesia, dan efek dapat dicapai pada dosis yang lebih rendah serta berpotensi mengurangi risiko efek samping. Analgesik opioid dan non-opioid, seperti obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), merupakan komponen penting dari multimodal analgesik.<sup>3,5,6</sup>

Pada penelitian yang dilakukan Atkinson et al. di Selandia Baru pada tahun 2011-2012 terhadap 159 pasien yang mendapat perlakuan berupa pemberian kombinasi analgesik parasetamol dan ibuprofen peroral dengan berbagai dosis yang dibandingkan dengan placebo menunjukkan bahwa semua dosis kombinasi analgesik memiliki efek analgesik yang lebih baik dibanding dengan analgesik tunggal.<sup>7</sup>

Banyak bukti mendukung efek analgesik yang lebih baik dari ibuprofen dan paracetamol yang diberikan bersama-sama dibandingkan salah satu komponen saja ketika diberikan secara peroral setelah operasi minor. Pada pasien yang datang ke unit gawat darurat dengan nyeri ekstremitas akut, dosis tunggal ibuprofen oral yang diberikan bersamaan dengan paracetamol memberikan pengurangan rasa sakit pada

2 jam setara dengan analgesik yang mengandung opioid dengan paracetamol. Namun pemberian peroral mungkin tidak cocok pada beberapa pasien karena intubasi, sedasi, mual pasca operasi dan muntah, serta penurunan motilitas lambung. Ada laporan mengenai efek penggabungan ibuprofen dan paracetamol bila salah satu atau keduanya diberikan secara parenteral; laporan yang dipublikasikan menyarankan bahwa pengobatan bersama memberikan pengurangan rasa sakit yang sangat baik.<sup>8</sup>

Penggunaan ibuprofen injeksi (IV) untuk mengurangi nyeri pasca operasi pada operasi molar ketiga telah menjadi subjek penelitian terbaru. Namun, tidak ada konsensus mengenai penggunaannya dalam praktek klinis.<sup>2</sup> Formulasi injeksi dianggap lebih baik daripada formulasi tablet, karena mencapai konsentrasi plasma maksimum lebih cepat. Telah dilaporkan bahwa pemberian ibuprofen injeksi dapat mengurangi nyeri pasca operasi dan konsumsi morfin pada operasi nondental.<sup>3</sup>

Inflamasi setelah cedera bedah ditandai dengan peningkatan aliran darah dan permeabilitas pembuluh darah, akumulasi leukosit, dan peningkatan regulasi mediator inflamasi. Sitokin adalah kunci modulator inflamasi dan memainkan peran pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Selama beberapa dekade terakhir, sitokin mendapat perhatian lebih dalam memahami perubahan fisiologis setelah trauma atau pembedahan. Sitokin berpartisipasi pada inflamasi akut maupun kronis dalam interaksi yang kompleks. Dalam kondisi fisiologis, sitokin pro dan anti-inflamasi berfungsi sebagai elemen imunomodulator yang membatasi potensi cedera atau memperpanjang reaksi inflamasi. Dalam kondisi patologis, ketidakseimbangan sitokin dapat memberikan respon inflamasi sistemik atau immunosupresi. Terjadi

pergeseran dinamis dan keseimbangan antara sitokin pro dan anti-inflamasi yang mempengaruhi disfungsi organ, kekebalan dan infeksi, serta penyembuhan luka dan nyeri setelah operasi.<sup>9</sup>

IL-6 adalah sitokin pro-inflamasi sebagai sitokin utama yang bertanggung jawab dalam menginduksi perubahan sistemik pada respon fase akut reaksi inflamasi. IL-6 merupakan mediator inflamasi yang paling konsisten teridentifikasi setelah pembedahan elektif.<sup>10,11</sup> Beberapa temuan mendukung adanya kemungkinan bahwa IL-6 mempunyai efek modulasi pada nosisepsi dan nyeri pada manusia. Cedera pada jaringan yang disebabkan oleh trauma atau pembedahan menimbulkan nyeri yang timbul segera dan terlokalisasi. Nyeri ini berlanjut setelah cedera awal, mengimplikasikan bahwa dihasilkan zat yang memperpanjang nyeri. IL-6 dihasilkan dengan jumlah yang cukup berarti pada lokasi luka bedah. IL-6 memasuki sirkulasi sistemik, dimana konsentrasinya berhubungan dengan tingkat beratnya pembedahan.<sup>12</sup>

Oleh karena itu pada penelitian ini peneliti ingin mengevaluasi efektivitas kombinasi ibuprofen dan paracetamol intravena terhadap kualitas analgesia pasca operasi odontektomi molar tiga dengan menilai skala nyeri dan nilai IL- 6 pra operasi dan pasca operasi odontektomi molar tiga.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian diatas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Apakah ada penurunan tingkat nyeri pada penggunaan kombinasi ibuprofen dan paracetamol intravena dibandingkan paracetamol tunggal ?

2. Apakah ada penurunan nilai IL-6 pada penggunaan kombinasi ibuprofen dan paracetamol intravena dibandingkan paracetamol tunggal ?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Untuk mengetahui efektivitas antinyeri ibuprofen kombinasi paracetamol intravena pada pasien pasca operasi odontektomi molar tiga.
2. Untuk mengetahui efektivitas antiinflamasi ibuprofen kombinasi paracetamol intravena terhadap respon inflamasi (nilai IL- 6) pada pasien pasca operasi odontektomi molar tiga.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Memberikan pengetahuan ilmiah tentang efektivitas antinyeri dan antiinflamasi ibuprofen kombinasi paracetamol intravena pada operasi odontektomi molar tiga.
2. Menjadi bahan pertimbangan dalam penelitian mengenai multimodal analgesik pada operasi regio maksilofasial.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Impaksi molar tiga**

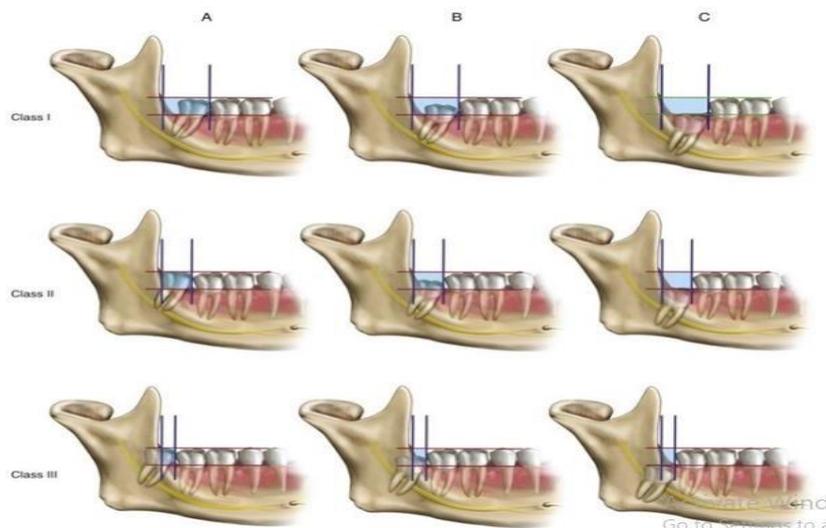
Gigi impaksi adalah gigi yang gagal erupsi ke rongga mulut, baik seluruhnya maupun sebagian karena jalan erupsinya terganggu. Gigi dikatakan impaksi apabila gigi tersebut tidak dapat mencapai posisi fungsionalnya dan tidak lagi memiliki potensi untuk erupsi dalam jangka waktu yang seharusnya. Hal ini dapat disebabkan karena erupsi terhalang oleh gigi sebelahnya atau tulang yang tebal, ruang yang tersedia tidak mencukupi, dan jalan erupsi yang abnormal.<sup>13</sup> Kasus impaksi yang paling sering terjadi adalah pada gigi molar ketiga. Insidensi terjadinya gigi impaksi merupakan kebalikan dari urutan erupsi gigi.<sup>14</sup>

Posisi anatomis molar ketiga yang impaksi menunjukkan variasi penting dalam mengantisipasi kesulitan ekstraksi. Beberapa metode telah digunakan untuk mengklasifikasikan impaksi. Klasifikasi didasarkan pada banyak faktor, angulasi dari molar ketiga dan hubungannya dengan batas anterior dari ramus.<sup>2</sup>

Klasifikasi impaksi gigi molar ketiga menggunakan parameter bentuk dan posisi gigi dan area sekitarnya menggunakan pemeriksaan radiografi yaitu Winter, Pell dan Gregory, Pederson, Wharfe, Maglione, sedangkan Mozzati yang mengkombinasikan radiografi, anatomi dan faktor sistemik.<sup>15,16</sup>

Klasifikasi Pell dan Gregory telah digunakan secara luas pada buku, jurnal dan praktek klinis dengan penilaian gigi molar ketiga berdasarkan dua faktor. Faktor pertama adalah kedalaman relatif gigi molar ketiga yang terdiri atas posisi A dengan bidang oklusal gigi impaksi dalam posisi yang sama dengan bidang oklusal gigi

molar kedua, posisi B ketika bidang oklusal gigi impaksi berada di antara bidang oklusal dan garis servikal gigi molar kedua, dan posisi C apabila bidang oklusal gigi impaksi dalam posisi di bawah garis servikal gigi molar kedua. Faktor yang kedua adalah hubungan ramus dan ruangan yang tersedia yang terbagi menjadi kelas I yakni jarak cukup, kelas II apabila jarak kurang dan sebagian gigi terpendam di dalam tulang, serta kelas III ketika tidak ada ruang sama sekali dan gigi sepenuhnya terletak di dalam tulang. Ilustrasi radiografi ditunjukkan pada Gambar 1.<sup>15,16</sup>



**Gambar 1. Klasifikasi Impaksi**<sup>15</sup>

Pederson mengajukan modifikasi skala Pell dan Gregory yang meliputi tiga faktor yaitu, posisi gigi molar ketiga (mesioangular, horizontal, vertikal atau distoangular) dan klasifikasi Pell and Gregory kedalaman relatif (Kelas A, B dan C) serta hubungan dengan ramus dan ruangan yang tersedia. Skala Pederson diajukan untuk evaluasi pada radiograf panoramik.<sup>15,16</sup>

## 2.2 Odontektomi Molar Tiga

Pilihan perawatan untuk gigi yang mengalami impaksi adalah observasi, intervensi, relokasi, dan odontektomi. Odontektomi merupakan prosedur yang paling sering dilakukan dalam rongga mulut. Jumlah kasus impaksi gigi molar sekitar 33% dari populasi. Berdasar data dari Hospital Episode Statistics, odontektomi di Inggris mencapai 63.000 tindakan per tahun dengan lebih dari sepertiga pasien pasca bedah mengalami nyeri inflamasi yang hebat setelah tindakan. Derajat nyeri pascabedah odontektomi merupakan derajat ringan hingga sedang. Nyeri pascabedah odontektomi meningkat sebanding jumlah gigi yang dicabut hingga dapat mencapai derajat nyeri sedang dan berat. Obat parasetamol dan NSAID menghilangkan nyeri pasca bedah derajat ringan hingga sedang. Penggunaan obat tersebut pada saat ini telah digunakan secara luas untuk manajemen nyeri pasca bedah odontektomi.<sup>4</sup>

Operasi molar ketiga menyebabkan respon perifer sebanding dengan prosedur pembedahan yang dilakukan. Cedera pada jaringan menyebabkan pelepasan neuropeptida secara lokal seperti serotonin, histamin, prostanoïd, dan kinin sehingga menimbulkan rasa sakit. Bahan kimia ini dapat dengan cepat dirilis dan membuat reaksi inflamasi.<sup>17</sup>

Zhang et al. mengajukan indeks baru untuk menilai tingkat kesulitan pencabutan gigi impaksi molar ketiga dengan 6 kriteria yaitu derajat impaksi gigi, bentuk akar, sudut impaksi, hubungan dengan kanalis alveolaris inferior, jumlah akar, dan usia pada Tabel 1.<sup>15</sup>

Tabel 1. New Performa Indeks

Kriteria	Nilai
<b>Derajat impaksi gigi</b>	
Tidak ada	0
Sebagian	2
Seluruhnya	3
<b>Bentuk akar</b>	
Normal	0
Akar membesar	1
Akar bengkok	2
<b>Sudut Impaksi</b>	
<30°	0
≥30°	1
<b>Hubungan dengan kanalis inferior</b>	
Tidak ada	0
Menyentuh	0.5
Melewati	1
<b>Jumlah akar</b>	
1	0
≥2	1
<b>Usia</b>	
≤25	0
25-35	1
≥35	2
<b>Skor kesulitan</b>	
Rendah	0-5.4
Sedang	5.5-7.4
Tinggi	7.5-10

Detail penghitungan skor klasifikasi Pederson ditunjukkan pada Tabel 2.<sup>15,16</sup>

Tabel 2. Skor Klasifikasi Pederson

Kriteria	Nilai
<b>Posisi Gigi</b>	
Mesioangular	1
Horizontal	2
Vertikal	3
Distoangular	4
<b>Kedalaman Relatif</b>	
Level A	1
Level B	2
Level C	3
<b>Hubungan Dengan Ramus dan Ruang Yang Tersedia</b>	
Kelas 1	1
Kelas 2	2
Kelas 3	3
<b>Skor Kesulitan</b>	
Mudah	3-4
Sedang	5-6
Sulit	7-10

## 2.3 Nyeri

### 2.3.1 Definisi Nyeri

Rasa nyeri merupakan masalah unik, disatu pihak bersifat melindungi badan kita dan lain pihak merupakan suatu siksaan. Definisi menurut *The International Association For The Study Of Pain (IASP)*, nyeri merupakan pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan yang disertai oleh kerusakan jaringan secara potensial dan aktual. Nyeri sering dilukiskan sebagai suatu yang berbahaya (noksius dan protofatik) atau tidak berbahaya (nonnoksius, epikritik) misalnya: sentuhan ringan, kehangatan, tekanan ringan. Nyeri merupakan suatu perasaan yang bersifat subjektif yang dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain usia, jenis kelamin, dan tingkat pendidikan.<sup>4</sup>

Sekitar 1 dari 5 orang dewasa menderita nyeri. Nyeri akut biasanya didefinisikan dengan durasi di bawah 3 bulan. Sebagai akibat dari trauma, penyakit, atau pembedahan. Nyeri juga tetap menjadi masalah bagi pasien rawat inap. Nyeri pasca operasi menjadi perhatian khusus. Pada satu penelitian di Amerika Serikat, 80% pasien pasca bedah merasakan nyeri dan 86% diklasifikasikan sebagai nyeri sedang sampai berat. Nyeri akut yang tidak sembuh memiliki konsekuensi negatif bagi kesehatan dan kualitas hidup termasuk berkembang menjadi nyeri kronis yang mengikuti nyeri akut pasca operasi hingga 50%.<sup>5</sup> Rangsangan nosiseptif yang terus-menerus atau berulang menciptakan keadaan hipereksitasi dengan respon berlebihan respons terhadap rangsangan dan perubahan neuroplastik yang memperbesar transmisi nyeri (allodynia dan hiperalgesia). Nyeri pasca operasi memperpanjang durasi rawat inap dan terkait dengan peningkatan biaya.<sup>18</sup>

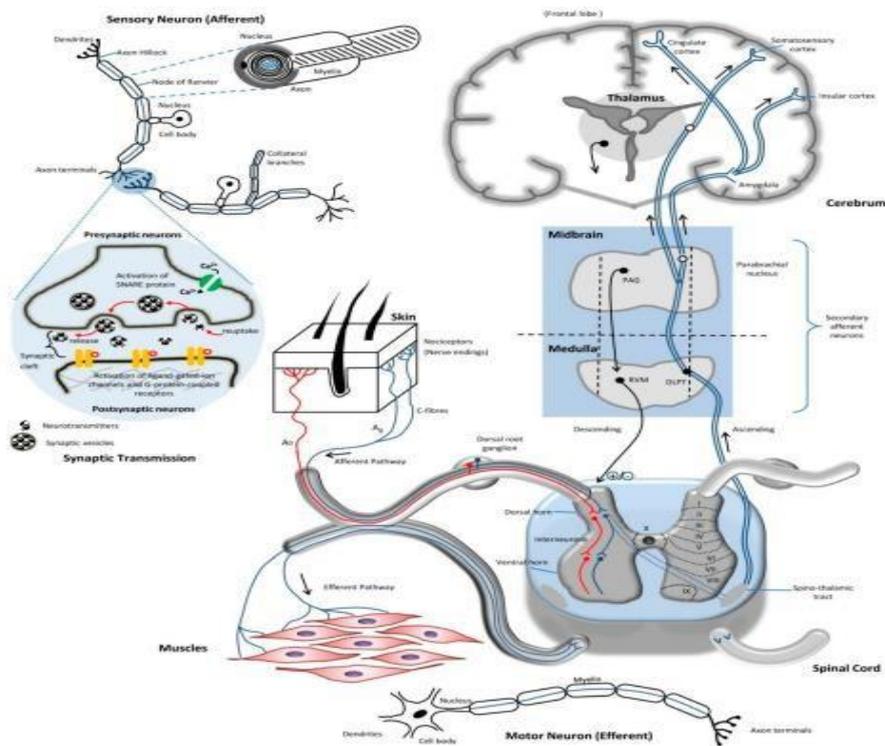
Manajemen nyeri yang efektif dapat menguntungkan tetapi terapi yang ada terhambat oleh efek samping yang berkontribusi terhadap ketidakpatuhan atau khasiat yang terbatas, sehingga dibutuhkan strategi pengobatan yang baru.<sup>5</sup>

Briggs dan Closs menyoroti bahwa rasa sakit juga dipengaruhi oleh berbagai faktor intrinsik dan ekstrinsik dan berbagai aspek nyeri dinilai dengan cara yang berbeda. Meskipun tidak ada yang mengartikan rasa sakit dengan cara yang sama, intensitas nyeri tergantung pada persepsi pasien, nyeri harus dinilai untuk penanganan yang efektif. Persepsi nyeri tergantung pada ambang batas nyeri setiap orang, yang dapat digunakan sebagai dasar untuk membandingkan intensitas nyeri.<sup>19</sup>

### **2.3.2 Mekanisme Dasar Nyeri**

Pada dasarnya, mekanisme nyeri mengalami tiga peristiwa yaitu transduksi, transmisi, dan modulasi ketika ada rangsangan berbahaya. Misalnya, transduksi terjadi di sepanjang jalur nosiseptif mengikuti urutan berikut: (1) peristiwa stimulus diubah menjadi peristiwa jaringan kimia; (2) peristiwa celah sinaptik dan jaringan kimia kemudian diubah menjadi peristiwa listrik di neuron; dan (3) peristiwa listrik di neuron ditransduksi sebagai peristiwa kimia di sinapsis. Setelah transduksi selesai, mekanisme berikut adalah transmisi. Ini terjadi dengan mentransmisikan peristiwa listrik di sepanjang jalur saraf, sementara neurotransmitter di celah sinaptik mengirimkan informasi dari terminal pasca-sinaptik satu sel ke terminal pra-sinaptik sel lain. Sementara itu, peristiwa modulasi terjadi di semua tingkat jalur nosiseptif melalui neuron aferen primer dan pusat otak yang lebih tinggi melalui regulasi naik atau turun. Semua ini mengarah pada satu hasil akhir, dan jalur nyeri

telah dimulai dan diselesaikan, sehingga memungkinkan kita merasakan sensasi nyeri yang dipicu oleh stimulus. Ilustrasi dasar tentang transmisi nyeri diilustrasikan pada Gambar 2.<sup>20,21</sup>



Gambar 2. Rute dasar transmisi nyeri<sup>20</sup>

## 2.3.3 Jenis-Jenis Nyeri

### 2.3.3.1 Nyeri nosiseptif

Nosisepsi yang digunakan secara bergantian dengan *nociperception* adalah respons sistem saraf sensorik tubuh kita terhadap rangsangan yang sebenarnya atau berpotensi berbahaya. Ujung sensorik yang diaktifkan oleh rangsangan semacam itu dikenal sebagai nosiseptor yang terutama bertanggung jawab atas sensasi nyeri tahap pertama. Pada dasarnya, serat A dan serat C adalah dua

jenis nosiseptor aferen primer yang merespon rangsangan berbahaya yang disajikan dalam tubuh kita. Kedua nosiseptor ini memiliki ujung saraf bebas khusus yang banyak terletak di kulit, otot, kapsul sendi, tulang dan beberapa organ internal utama. Mereka secara fungsional digunakan untuk mendeteksi rangsangan kimia, mekanik, dan termal yang berpotensi merusak yang mungkin membahayakan kita.<sup>20,21</sup>

### **2.3.3.2 Nyeri Neuropatik**

Nyeri neuropatik umumnya digambarkan sebagai cedera saraf atau gangguan saraf dan sering dikaitkan dengan allodynia. Allodynia adalah sensitisasi nyeri sentral yang merupakan hasil dari stimulasi reseptor nonnyeri yang berulang. Ini memicu respons nyeri dari stimulus yang dianggap tidak menyakitkan dalam kondisi normal, karena proses sensitisasi dari stimulasi berulang tersebut. Kondisi ini dapat digambarkan sebagai nyeri "patologis", karena nyeri neuropatik sebenarnya tidak memiliki tujuan dalam hal sistem pertahanan tubuh kita dan rasa sakit tersebut dapat berupa sensasi terus-menerus atau insiden episodik. Penyebab utama dari jenis nyeri ini bisa terutama karena inflamasi atau penyakit metabolik, seperti diabetes, trauma, racun, tumor, penyakit saraf primer dan infeksi herpes zoster. Sensitisasi sentral memainkan peran yang agak penting dalam proses ini. Nyeri neuropatik dapat disebabkan oleh kerusakan saraf, mempengaruhi sistem saraf somatosensori, dan dapat disebabkan

oleh gangguan sistem saraf pusat (SSP).<sup>20,21</sup>

### **2.3.3.3 Nyeri Inflamasi**

Inflamasi adalah respons biologis alami yang dihasilkan oleh jaringan di dalam tubuh kita sebagai reaksi terhadap rangsangan berbahaya untuk membasmi sel-sel nekrotik dan memulai proses perbaikan jaringan. Neutrofil biasanya merupakan responden pertama dari respon inflamasi dan berkumpul di lokasi cedera melalui aliran darah, diikuti oleh pelepasan mediator kimia lainnya. Inflamasi dapat menyebabkan tiga respons utama: hiperalgesia, alodinia, dan nyeri yang dipertahankan simpatik. Inflamasi juga dapat menginduksi degranulasi sel mast, yang selanjutnya menyebabkan pelepasan *platelet activating factor* (PAF) dan menstimulasi pelepasan *5-Hydroxytryptamine* (5-HT) atau serotonin dari platelet yang bersirkulasi. *Cardinal sign* inflamasi termasuk area yang meradang, panas karena peningkatan aliran darah ke daerah tersebut, kemerahan, dan pembengkakan karena permeabilitas vaskular, nyeri yang disebabkan oleh aktivasi dan sensitisasi neuron aferen primer dan hilangnya fungsi yang berlangsung lama. Respon inflamasi lokal kemudian menginduksi pelepasan asam arakidonat bebas (AA) dari fosfolipid, yang diubah menjadi prostaglandin (PG) melalui jalur siklooksigenase (COX).<sup>20,21</sup>

#### **2.3.3.4 Arthritis**

Arthritis dalam istilah awam bisa diartikan sebagai inflamasi sendi. Penyebab utama arthritis termasuk erosi tulang, pembentukan tulang baru, hiperplasia sinovial, ankilosis sendi dan infiltrasi sel inflamasi. Tanda-tanda utama yang terlibat termasuk kemerahan, bengkak, panas, dan pengurangan besar dalam rentang gerak sendi yang terkena. Saat ini ada lebih dari seratus jenis radang sendi yang diderita pasien. Di antara mereka, osteoarthritis, rheumatoid arthritis dan asam urat dengan mudah digambarkan sebagai jenis arthritis yang paling umum dilaporkan.<sup>20,21</sup>

#### **2.3.4 Skala Nyeri**

Penilaian intensitas nyeri dan lokasi merupakan prosedur rutin dalam praktik klinis. Berbagai alat telah dikembangkan untuk berbagai jenis dan subtype kondisi nyeri kronis sehingga efek nyeri kronis pada kualitas hidup dan fungsi pasien dapat diukur. Keakuratan penilaian nyeri sangat penting untuk mengevaluasi pengobatan yang tepat. Intensitas nyeri adalah faktor awal yang menunjukkan sensasi dan fungsi. Oleh karena itu, alat pengukur nyeri digunakan untuk membantu menilai intensitas nyeri, dan memantau efektivitas dan respons terhadap keputusan pengobatan.<sup>19</sup>

Skala nyeri multidimensi menilai hal-hal berikut:<sup>19</sup>

- a. Faktor terkait
- b. Lokasi / tingkat keparahan
- c. Kronisitas

- d. Kualitas
- e. Kontribusi / distribusi
- f. Etiologi nyeri, jika dapat diidentifikasi
- g. Mekanisme cedera, jika berlaku
- h. Hambatan untuk penilaian nyeri

Ada skala nyeri multidimensi dan unidimensi. Skala multidimensi dapat menilai intensitas, sifat, dan lokasi nyeri serta dapat menunjukkan dampaknya terhadap aktivitas atau suasana hati pasien serta berguna untuk menilai nyeri akut atau kronis yang kompleks atau persisten. Skala unidimensi, sebagian besar penelitian nyeri akut sebelumnya menggunakan alat ukur nyeri ini hanya untuk mengukur pengalaman nyeri sensorik.<sup>19</sup>

Berikut ini adalah skala multidimensi:<sup>19</sup>

- Kuesioner Nyeri McGill (MPQ)
- Kuesioner bentuk singkat dari Kuesioner Nyeri McGill (SF-MPQ)
- Kuesioner nyeri singkat Wisconsin (BPQ)

Skala unidimensional untuk menilai nyeri adalah sebagai berikut:<sup>19</sup>

- Visual Analogue Scales (VAS)
- Heft-Parker visual analog scale (HPS)
- Verbal rating scale (VRS)
- Numerical rating Scale (NRS)
- Faces Pain Scale (FPS)
- Wong-Baker Faces Pain Rating Scale (WBS)

- Full Cup Test (FCT)

Beberapa artikel sebelumnya dalam studi biomedis menyarankan penggunaan skala multidimensi untuk menilai nyeri kronis, seperti pada kanker dan *low back pain* karena bisa lebih sulit untuk dinilai daripada nyeri akut. Serta menyarankan penggunaan skala unidimensional untuk mengukur nyeri akut yang disebabkan oleh trauma, pembedahan, persalinan, atau kondisi penyakit medis akut. Artikel bedah mulut dan maksilofasial sebelumnya kebanyakan menggunakan VAS untuk penilaian nyeri pada nyeri akut. Bijur et al. menemukan bahwa VAS adalah alat yang sangat andal untuk menilai nyeri pada orang dewasa. Garra et al. menunjukkan bahwa VAS juga lebih informatif dan relatif sensitif terhadap perubahan rasa sakit, dibandingkan dengan skala ordinal lainnya. VAS direkomendasikan untuk mengukur nyeri pra dan pasca operasi. VAS adalah skala yang paling umum untuk mengevaluasi nyeri pasca operasi (terutama setelah LTMI/ *lower third molar intervention* )<sup>19</sup>

Pada penelitian bedah mulut dan maksilofasial, VAS biasanya digunakan untuk menilai berbagai jenis pengalaman subjektif, termasuk rasa sakit. VAS (Gambar. 3) adalah garis lurus 100 mm (10 cm) yang bisa vertikal atau horisontal yang mewakili intensitas nyeri yang terus-menerus, di mana ujung kiri garis menunjukkan "tidak ada rasa sakit," sementara ujung yang lain menunjukkan "rasa sakit yang sangat berat." Pasien menunjukkan tingkat nyeri mereka (dalam mm), dengan menandai satu titik pada garis.<sup>19</sup>



Gambar 3. Skala VAS

#### 2.4 Inflamasi dan biomarker IL-6

Inflamasi dapat diklasifikasikan menjadi inflamasi akut dan kronis. Ketika partikel asing terdeteksi menginvasi tubuh melalui membran fosfolipid, sel akan memicu jalur fosfolipase A yang mengarah pada biosintesis prostanooid dengan produksi asam arakidonat. Prostanoid seperti prostaglandin dan prostacyclins yang dihasilkan dari prekursor prostaglandin G<sub>2</sub> / H<sub>2</sub> akan mengaktifkan makrofag, yang melepaskan mediator inflamasi lain seperti TNF $\alpha$ . Hal ini kemudian akan berlanjut ke kaskade pensinyalan *Nuclear Factor kappa B* (NF- $\kappa$ B) yang pada akhirnya akan menyelesaikan eksekusi jalur pensinyalan lain seperti jalur komplemen. Aktivasi awal sistem komplemen dijalankan oleh pembelahan protein komplemen C3 dan C5 yang akibatnya akan mengeliminasi zat pengganggu dari tubuh, umumnya berupa pembunuhan sel yang terkena.<sup>22</sup>

Salah satu respons paling awal dari sistem imun bawaan terhadap infeksi dan kerusakan jaringan adalah sekresi sitokin oleh sel-sel jaringan, yang sangat penting untuk terjadinya respon inflamasi akut. Sitokin diproduksi terutama oleh makrofag dan sel dendritik, meskipun dapat pula dihasilkan oleh beberapa jenis sel lainnya, termasuk endotel dan beberapa sel epitel. Sebagian besar sitokin ini bekerja pada sel yang dekat dengan sel asal mereka (aksi parakrin). Pada beberapa infeksi parah, sitokin yang dihasilkan cukup banyak untuk masuk ke sirkulasi dan

memberikan efek dari jauh (aksi endokrin). Sitokin imunitas bawaan memiliki beberapa peran, yaitu menginduksi inflamasi, menghambat replikasi virus, mempromosikan respons sel T, dan membatasi respon imunitas bawaan. Tiga dari sitokin proinflamasi yang paling penting pada sistem imunitas bawaan adalah TNF, IL-1, dan IL-6.<sup>22</sup>

IL-6 merupakan salah satu sitokin penting dalam respon inflamasi akut yang memiliki efek lokal dan sistemik. Sitokin ini menginduksi sintesis berbagai mediator inflamasi lainnya di hati, merangsang produksi neutrofil di sumsum tulang, dan mempromosikan diferensiasi sel T helper penghasil IL-17. IL-6 disintesis oleh fagosit mononuklear, sel endotel vaskular, fibroblas, dan sel-sel lain sebagai respons terhadap *Pathogen Associated Patterns* (PAMP), IL-1 dan TNF. IL-6 merupakan termasuk dalam kelompok sitokin tipe I. Reseptor untuk IL-6 terdiri dari rantai polipeptida pengikat sitokin dan subunit transduksi sinyal (disebut gp130) yang juga merupakan komponen pensinyalan dari reseptor untuk sitokin lain. Reseptor IL-6 menggunakan jalur pensinyalan yang mengaktifkan faktor transkripsi *Signal Transducer and Activator Transcription 3* (STAT3).<sup>22</sup>

IL-6 memegang peranan penting dalam memediasi respon imun inate dan adaptif. Banyak sel imun inate dan sel stromal memproduksi dan berespon terhadap IL-6. Selama inflamasi akut, monosit, makrofag, dan sel endotel menghasilkan IL-6, yang mengarah ke perekrutan neutrofil melalui aktivasi sebagian kemokin dan molekul adhesi oleh sel endotel, sel otot polos, dan fibroblas, sehingga dapat menghasilkan amplifikasi inflamasi dan perkembangan dari inflamasi akut ke keadaan inflamasi kronis. Selain itu, IL-6 juga terlibat dalam mediasi aktivasi sel T

dan sel B, yang merupakan komponen utama respon imun adaptif dan sel kunci dalam patogenesis dari banyak penyakit autoimun.<sup>22</sup>

Anestesi dan pembedahan menyebabkan gangguan sistem kekebalan yang dinyatakan sebagai respons pro-inflamasi yang berlebihan yang menyebabkan nyeri memburuk, penyembuhan luka yang buruk, stres psikologis ditambah dengan komplikasi seperti: sepsis atau sindrom gangguan pernapasan akut/ *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Manajemen nyeri pasca operasi tetap menjadi tantangan bahkan dalam sistem kesehatan tingkat lanjut seperti Amerika Serikat, di mana 50- 70% pasien mengalami nyeri pasca operasi. Inflamasi dan nyeri bedah dimediasi oleh hormon dan respon kaskade sitokin. Interleukin 6 (IL-6) mempengaruhi proses homeostatik sistem kekebalan tubuh dengan ikatan pro- dan anti-inflamasi yang telah menjadi target utama untuk intervensi klinis untuk meningkatkan hasil penyembuhan penyakit dan kesejahteraan pasien dengan berfokus pada bagaimana dan kapan untuk memblokirnya.<sup>23</sup>

Inflamasi bedah secara konsisten dikaitkan dengan IL 6 yang kadar serumnya meningkat 1-3 jam, memuncak pada 4-24 jam dan tetap meningkat selama 48 –72 jam. Semakin besar trauma bedah, semakin besar serum respon IL-6 misalnya pada operasi abdomen menghasilkan respon lebih besar dari *hip replacement*. Relatif IL-1 $\beta$  dan TNF dapat dideteksi pada kadar serum yang jauh lebih rendah daripada IL-6 setelah operasi elektif meskipun pada syok hemoragik dan septik, hasilnya telah menunjukkan secara signifikan peningkatan kadar IL-1 $\beta$ , TNF dan IL-6 dengan peningkatan risiko ARDS, kegagalan organ multipel dan kematian.<sup>23</sup>

## **2.5 Multimodal analgesik**

Nyeri pasca operasi akut adalah masalah yang memiliki dampak yang dapat dipertimbangkan pada pasien dan sistem perawatan kesehatan yang lebih luas. Secara keseluruhan, bukti mendukung pendekatan multimodal untuk analgesia, yang didefinisikan sebagai penggunaan dua atau lebih analgesik dengan cara kerja yang berbeda. Identifikasi awal pasien berisiko, intervensi multidisiplin yang terkoordinasi, dan multimodal analgesik dapat sangat mengurangi beban nyeri pasca operasi dan dapat menyebabkan pengurangan komplikasi pasca operasi, durasi tinggal, dan risiko nyeri kronis pasca operasi.<sup>18</sup>

Manajemen nyeri adalah kebutuhan utama yang tidak terpenuhi karena efikasi yang kurang optimal dan efek samping yang tidak diinginkan dari analgesik saat ini. Terapi multimodal yang merekrut mekanisme aksi komplementer dapat membantu mengatasi hal ini.<sup>5</sup>

Mekanisme nyeri terdiri atas 4 tahap, yaitu transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi. Paracetamol terutama mempunyai aktivitas pada tahap persepsi dengan menghambat prostaglandin dan enzim cyclooxygenase sentral dan perifer. Ibuprofen terutama bekerja di tahap transduksi dengan menghambat sintesis prostaglandin oleh cyclooxygenase dan mediator inflamasi lainnya. Efek ini menyebabkan hambatan proses terjadinya nyeri pada kombinasi lebih kuat dibanding dengan penggunaan tunggal.<sup>4</sup>

Untuk mengatasi nyeri pada pasien memerlukan pemberian analgesik setelah dilakukan odontektomi. Analgesik dibagi menjadi 2 kelompok : analgesik non-narkotika (non-opioid) dan analgesik opioid. Analgesik non-narkotika yang paling

sering digunakan dalam bidang kedokteran gigi. Obat NSAID bekerja sangat baik dalam menangani nyeri. Obat NSAID yang bekerja dengan menghambat siklooksigenase yang mensintesis mediator nyeri seperti prostaglandin, tromboksan, dan prostasiklin, digunakan sebagai obat pilihan utama dalam mengatasi nyeri akibat inflamasi.<sup>24</sup> Mekanisme kerja utama NSAID adalah penghambatan aktivitas siklooksigenase. Hasil dari sintesis prostaglandin akan dihambat, mencegah efek pro-nyeri dan pro-inflamasi.<sup>17,25</sup>

Memilih jenis analgesik tidak hanya tergantung pada efektivitas obat tetapi juga kecepatan dalam mengurangi rasa sakit pasien. Masalah terpenting yang ada terkait peresepan NSAID adalah onset kerjanya, titrasi, kontradiksi selama kehamilan, serta gangguan pencernaan, ginjal, dan efek samping pada jantung.<sup>26</sup>

Multimodal analgesik didasarkan pada premis bahwa penggunaan bersamaan terutama analgesik nonopioid dapat memiliki efek aditif, sinergis, yang menghasilkan efek analgesia yang lebih baik sambil mengurangi penggunaan opioid dan efek samping terkait opioid. Meminimalkan penggunaan opioid dan efek samping adalah komponen kunci dari hampir semua jalur *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) analgesik standar, dengan regimen multimodal yang sebagian besar terdiri dari analgesik dan teknik nonopioid. Regimen analgesik multimodal dapat dirancang sedemikian rupa sehingga manfaat fisiologis dan farmakologis dimaksimalkan dan efek samping diminimalkan untuk memfasilitasi pemulihan pasien.<sup>27</sup>

Manajemen nyeri yang efektif merupakan tujuan penting dari protokol ERAS dan menggunakan multimodal analgesik untuk mencapai tujuan ini. Multimodal

analgesik didefinisikan sebagai penggunaan bersamaan lebih dari satu modalitas kontrol nyeri untuk mencapai analgesia yang efektif. Multimodal analgesik mengurangi konsumsi opioid dan dapat mengurangi efek samping terkait opioid. Sebuah studi baru-baru ini oleh Vu et al. menunjukkan multimodal analgesik efektif dalam mengurangi konsumsi opioid di unit perawatan pasca anestesi/*Post Anesthesia Care Unit* (PACU) pada pasien yang menjalani operasi besar kepala dan leher. Banyak regimen multimodal analgesik saat ini untuk pasien bedah kanker kepala dan leher merekomendasikan penggunaan kombinasi antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dan/atau inhibitor COX, dan paracetamol. Beberapa protokol multimodal analgesik juga menyertakan gabapentinoid untuk lebih meningkatkan efek analgesik. Opioid kemudian dicadangkan untuk nyeri yang tidak terkontrol dan hanya dipertimbangkan jika pendekatan multimodal analgesik tidak cukup.<sup>28</sup>

### **2.5.1. Ibuprofen**

Obat anti inflamasi nonsteroid NSAID memblokir aksi enzimatis siklooksigenase COX inhibitor-1 dan COX inhibitor-2 yang mengurangi sintesis prostaglandin, sehingga mengurangi nosiseptif perifer dan pembengkakan yang terkait dengan kerusakan jaringan. Rute termasuk oral, intravena, topikal, dan rektal. NSAID termasuk agen nonselektif, seperti aspirin, ibuprofen, ketorolak, dan diklofenak, serta agen selektif penghambat COX-2 yang lebih baru, seperti parecoxib dan celecoxib. Inhibitor COX-2 memungkinkan sintesis prostaglandin yang sedang berlangsung di lambung melalui inhibitor COX-1, mempertahankan produksi mukus lambung dan dengan demikian mengurangi risiko tukak lambung yang terkait dengan NSAID. Beberapa agen selektif COX inhibitor-2 membawa

profil risiko kardiovaskular yang meningkat dengan penggunaan jangka panjang tetapi belum ditunjukkan dengan penggunaan jangka pendek. Saat ini, bukti mendukung dosis reguler NSAID pada periode pasca operasi sebagai komponen efektif dari multimodal, hemat opioid untuk manajemen nyeri akut dan dengan demikian, direkomendasikan dalam semua pedoman *ERAS Society*.<sup>29</sup>

Agensi antiinflamasi nonsteroid (NSAID) adalah analgesik kuat (600 mg ibuprofen sama efektifnya dengan 15 mg oksikodon hidroklorida) dan bekerja melalui penghambatan sintesis siklooksigenase dan prostaglandin. Agensi antiinflamasi nonsteroid paling sering diberikan melalui rute intravena atau oral dan harus diberikan secara terjadwal daripada berdasarkan kebutuhan. Ketika ditambahkan ke opioid, NSAID (termasuk inhibitor siklooksigenase 2) menghasilkan efek analgesia yang lebih baik dan efek hemat opioid yang dikaitkan dengan penurunan beberapa efek samping terkait opioid, seperti mual atau muntah pasca operasi dan sedasi. Agensi antiinflamasi nonsteroid terkait dengan disfungsi trombosit, iritasi saluran cerna atau perdarahan, dan disfungsi ginjal.<sup>27</sup>

Ibuprofen adalah obat anti inflamasi nonsteroid (NSAID) yang dikembangkan pada tahun 1960-an dan digunakan secara luas di seluruh dunia untuk menghilangkan rasa sakit dan inflamasi akut dan kronis. Tersedia tanpa resep di sebagian besar negara, biasanya sebagai tablet 200 mg, dengan dosis harian maksimum untuk orang dewasa yang direkomendasikan 1200 mg. Di bawah pengawasan medis, hingga 3200 mg setiap hari dapat diberikan, dibagi menjadi tiga dosis. Garam larut ibuprofen memiliki khasiat yang lebih baik. Perhatian utama mengenai penggunaan NSAID konvensional pasca operasi adalah kemungkinan

perdarahan dari daerah operasi (karena penghambatan agregasi trombosit), dan dari saluran pencernaan bagian atas, (terutama pada pasien stres, orang tua, kondisi lemah, atau dehidrasi). Potensi efek samping lainnya yang serius termasuk cedera hepar akut, cedera ginjal akut, dan gagal jantung. Namun, komplikasi seperti ini lebih memungkinkan terjadi pada penggunaan kronis, dan NSAID umumnya menimbulkan lebih sedikit risiko jika digunakan dalam jangka pendek, seperti pada pengobatan nyeri pasca operasi.<sup>30</sup>

Efek yang lebih cepat dari ibuprofen dibandingkan dengan paracetamol juga telah dikonfirmasi oleh Cenker et al. Sejalan dengan penelitian ini, Black et al. pada tahun 2002 yang mengevaluasi efektivitas ibuprofen pada analgesia setelah operasi gigi dan menunjukkan bahwa rata-rata waktu onset untuk obat ini adalah 10 menit. Pada penelitian ini juga diperoleh tingkat keberhasilan pengobatan yang tinggi (92,5%) setelah 15 menit injeksi ibuprofen. Sementara itu, penelitian ini menunjukkan bahwa mungkin diperlukan waktu 30 hingga 60 menit untuk ketorolak untuk menimbulkan efek analgesia.<sup>17</sup>

Prostaglandin memiliki peran penting dalam produksi nyeri, inflamasi, dan demam. Sensitisasi sentral karena kerusakan jaringan yang bertanggung jawab atas pembentukan rasa sakit dapat dihambat oleh pemberian analgesik pra operasi. Akibatnya, inflamasi dalam periode pasca operasi akan berkurang, menekan perkembangan nyeri pasca operasi.<sup>17</sup>

Ibuprofen oral mencapai konsentrasi maksimum (*Time Maximum/Tmax*), setelah satu setengah jam sedangkan ibuprofen injeksi, memiliki Tmax hanya enam sampai tujuh menit. Karena ekstraksi molar ketiga adalah operasi yang relatif

singkat, pemberian ibuprofen injeksi bermanfaat seiring dengan mode aksi yang lebih cepat, ibuprofen IV juga memiliki konsentrasi plasma maksimum (*Concentration Maximum/ Cmax*) yang dua kali lipat dari ibuprofen oral.<sup>25</sup>

### **2.5.2 Paracetamol**

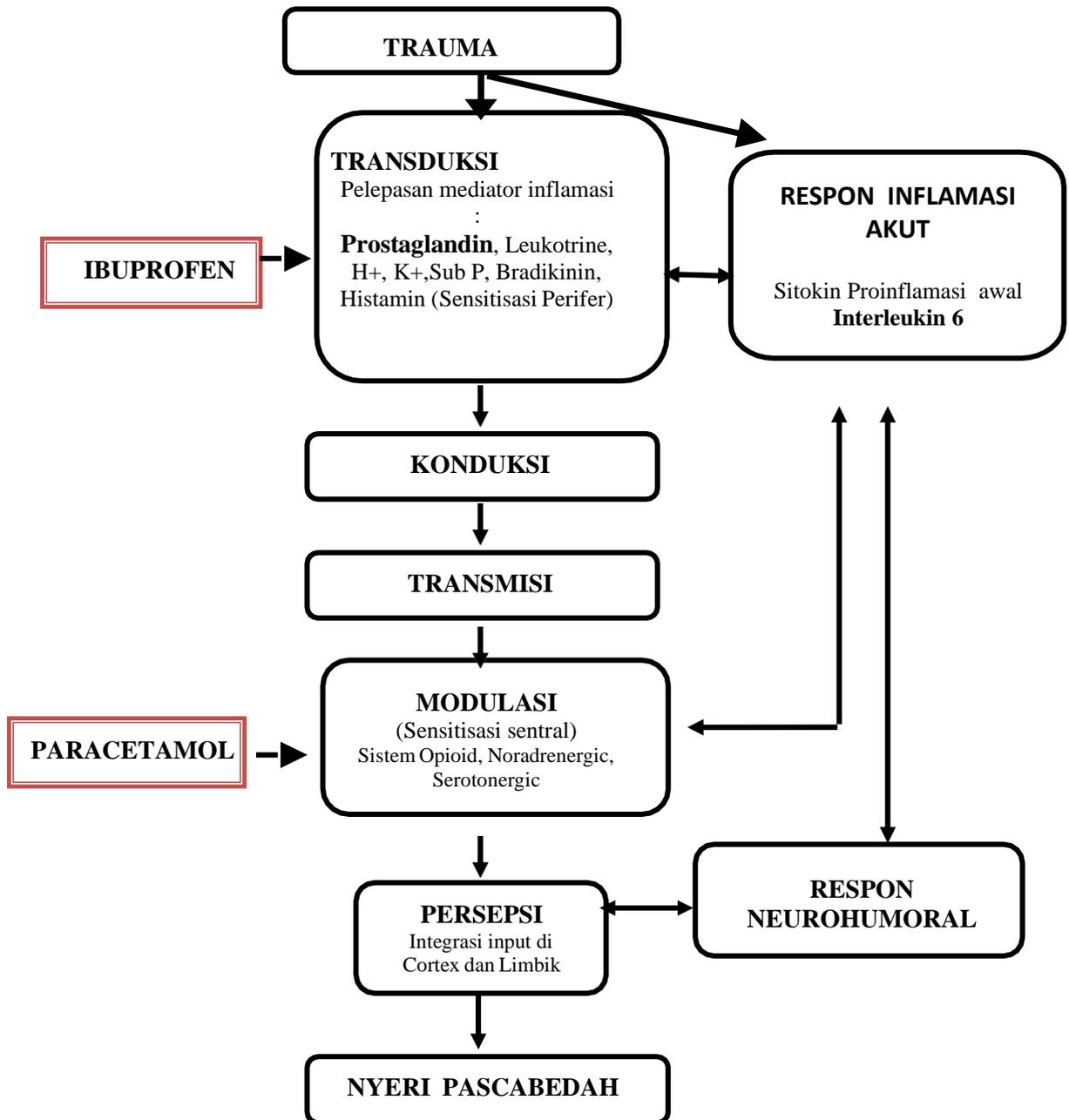
Paracetamol/ acetaminophen juga direkomendasikan oleh pedoman *ERAS Society*, dengan jadwal reguler, 15 mg/kg, hingga 1 g, 4 kali sehari, baik secara oral atau IV. Hal ini ditoleransi dengan baik dengan profil efek samping minimal tetapi menimbulkan hepatotoksik jika terjadi overdosis obat. Mekanisme kerjanya masih belum sepenuhnya dipahami; Namun, ada beberapa kesamaan dengan NSAID, dalam hal menghambat COX inhibitor, terutama COX inhibitor-3, isoenzim COX inhibitor-1. Dampaknya pada inhibitor COX mungkin terutama di sistem saraf pusat di mana ia juga dapat memodulasi sistem cannabinoid endogen. Ketika digunakan dalam kombinasi dengan NSAID atau opioid, obat ini memberikan analgesia yang lebih baik daripada NSAID tunggal atau regimen opiat.<sup>29</sup>

Seperti NSAID, paracetamol (diberikan baik secara intravena atau oral) harus diberikan pada jadwal dan bukan berdasarkan kebutuhan. Ketika ditambahkan ke opioid, paracetamol menghasilkan efek analgesia yang lebih baik dan efek opioid-sparing terkait dengan penurunan beberapa efek samping terkait opioid, seperti mual atau muntah pasca operasi dan sedasi. Paracetamol harus diberikan bersamaan dengan NSAID secara terjadwal (dengan asumsi tidak ada kontraindikasi) karena pemberian kedua agen akan menghasilkan efek aditif. Dosis maksimum paracetamol untuk orang dewasa berukuran normal biasanya 4g/hari, meskipun produsen Tylenol di Amerika Serikat telah menurunkan dosis harian maksimum

menjadi 3 g/hari. Pemberian paracetamol harus dihindari untuk pasien dengan insufisiensi hati.<sup>27</sup>

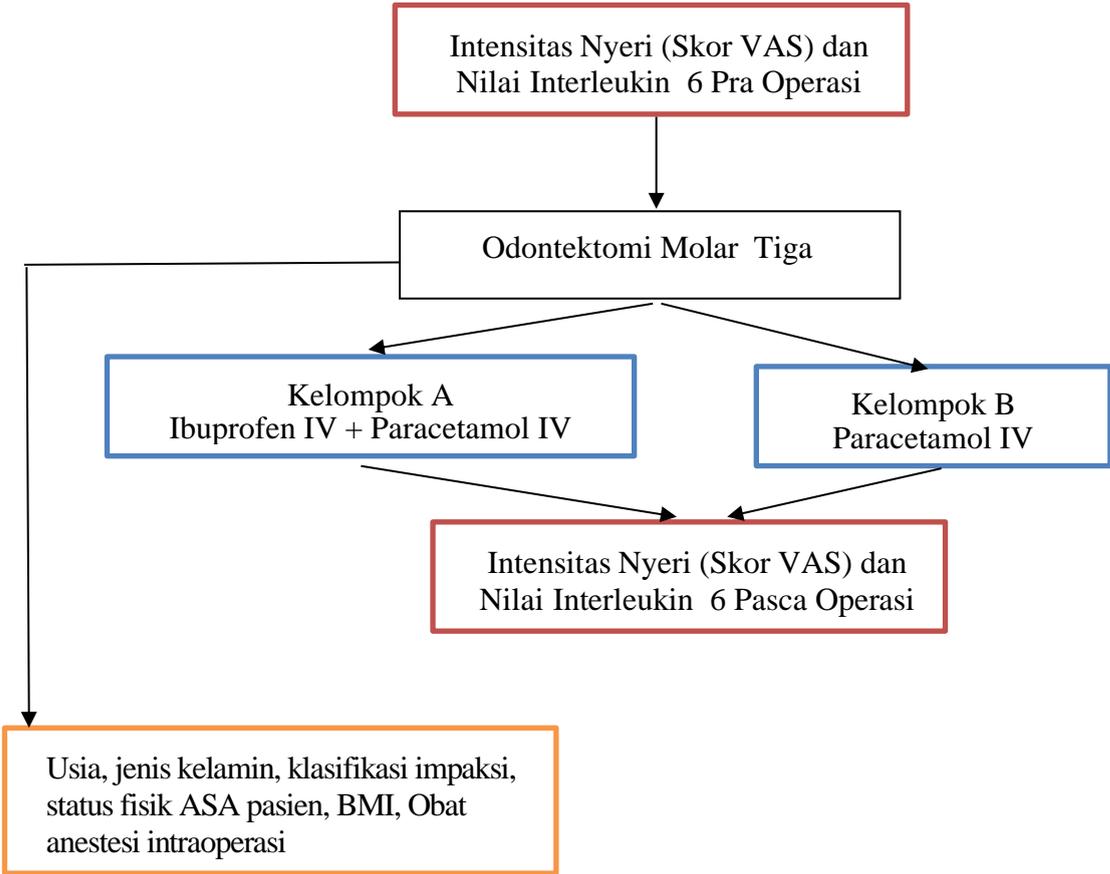
**BAB III**  
**KERANGKA TEORI DAN KONSEP**

**3.1 Kerangka Teori**



Gambar 4. Kerangka Teori Penelitian

**3.2 Kerangka Konsep**



**Gambar 5. Kerangka Konsep Penelitian**

**Keterangan :**



: Variabel Bebas



: Variabel Terikat



: Variabel Terkendali

### **3.3 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis 1 : Ada penurunan tingkat nyeri pada penggunaan kombinasi ibuprofen dan paracetamol intravena dibandingkan paracetamol tunggal pada pasien pasca operasi odontektomi molar tiga.

Hipotesis 2 : Ada penurunan nilai interleukin 6 pada kombinasi ibuprofen dan paracetamol dibandingkan paracetamol tunggal pada pasien pasca operasi odontektomi molar tiga.