

HALAMAN PENGESAHAN

**EFEKTIVITAS KOMBINASI CELECOXIB DAN ACETAMINOFEN PADA
PENANGANAN NYERI PASCA BEDAH OTOLARINGOLOGI**

**KARYA TULIS ILMIAH AKHIR PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
BIDANG STUDI ANESTESIOLOGI**

Oleh

Wahyuddin Suleman

P2411404004

Telah disetujui oleh:

Prof. dr. A. Husni Tanra, PhD, SpAn KIC
Pembimbing

.....

dr. Muh. Ramli Ahmad, SpAn
Ketua Program Studi Anestesiologi
Fakultas Kedokteran UNHAS

.....

dr. Abdul Wahab, SpAn
Kepala Bagian Anestesiologi
Fakultas Kedokteran UNHAS

.....

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini.

Penulisan tesis ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka menyelesaikan program pendidikan dokter spesialis anesthesiologi pada konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (combine degree) program studi biomedik, pasca sarjana univesitas hasanuddin Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa tesis ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih yang tulus kepada bapak **Prof. dr. A. Husni tanra, Ph.D, SpAN-KIC**, yang telah banyak membimbing dengan penuh perhatian dan kesabaran, senantiasa memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penyusunan kerangka konsepsional dan operasional penelitian hingga penulisan tesis ini berakhir.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada Bapak **Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS** selaku pembimbing metodologi yang ditengah kesibukannya masih menyempatkan diri untuk membantu penulis. Saran dan petunjuk beliau yang membangun senantiasa mendorong dan membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan tesis ini.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada:

1. Bapak Rektor, Direktur Program Pasca Sarjana dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (*Combine Degree*) Program Studi Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin.
2. Bapak Koordinator PPDS-1 yang senantiasa membantu kelancaran pendidikan penulis.

3. Bapak **dr. Abdul Wahab, SpAn** selaku kepala bagian dan bapak **dr. Muh. Ramli, SpAn** selaku Ketua Program Studi Anestesiologi atas segala bantuan dan bimbingan kepada penulis selama periode pendidikan yang penulis jalani.
4. Bapak dr. Wahyudi, SpAn, dr. Borahima lami, SpAn, dr. Syafri K. Arif, SpAn-KIC, dr. Syamsul Hilal Salam, SpAn, dr. Hisbullah, SpAn-KIC, dr. Andi Salahuddin, SpAn, dr. Syafruddin Gaus, PhD, SpAn, dr. Alamsyah A.A. Husain, SpAn, beserta seluruh guru dan staf bagian anestesiologi . rasa hormat dan penghargaan setinggi-tingginya penulis haturkan atas bantuan, bimbingan dan tempaan yang diberikan selama ini, kiranya dapat menjadi bekal hidup dalam mengabdikan hidup penulis dikemudian hari.
5. Bapak Ketua Konsentrasi, Ketua Program Studi Biomedik, beserta Bapak dan ibu staf pengajar pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (Combine Degree) Program Studi Biomedik Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin atas bimbingan selama penulis menjalani pendidikan.
6. Direktur rumah sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo atas kesediaannya memberikan kesempatan untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
7. Semua teman sejawat peserta pendidikan dokter spesialis anestesiologi atas bantuan dan kerjasamanya yang baik selama pendidikan.
8. Semua paramedis di bagian anestesiologi rumah sakit Dr. wahidin sudirohusodo atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.

9. Ayahanda almarhum dan Ibunda yang telah membesarkan, mendidik, dan membimbing saya dengan penuh kasih, kesabaran dan doa. Serta kakak-kakak tercinta yang selalu mendoakan dan mendukung pendidikan yang selama ini penulis jalani.
10. Yang paling khusus terima kasih penulis haturkan untuk istri tercinta atas dukungan dan doa yang tak pernah surut, terutama saat-saat penyelesaian akhir di Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu (Combine Degree) Program Studi Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin ini.
11. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu

Akhirnya penulis berharap semoga tesis ini dapat berguna bagi perkembangan anesthesiologi dimasa yang akan datang. Tak lupa penulis mohon maaf bila ada hal-hal yang tak berkenan dalam penulisan ini, sebab penulis menyadari sepenuhnya bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, Desember 2008

Wahyuddin Suleman

ABSTRAK

WAHYUDDIN SULEMAN. Efektivitas Kombinasi Celecoxib Dan Acetaminofen Pada Penanganan Nyeri Pasca Bedah Otolaringologi (dibimbing oleh Andi Husni Tanra dan Burhanuddin Bahar)

penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek kombinasi celecoxib dan acetaminofen sebagai analgetik pasca bedah otolaringologi.

Uji klinis tersamar ganda ini melibatkan 30 pasien (usia 15-60 tahun) yang menjalani pembedahan otolaringologi elektif dan nyeri dinilai dengan menggunakan *numerical rating scale* (NRS) selama 24 jam. Pasien secara acak mendapatkan celecoxib 400 mg sekali sehari dikombinasikan dengan acetaminofen 500 mg enam kali sehari (n = 10), celecoxib 400 mg sekali sehari (n = 10) dan acetaminofen 500 mg enam kali sehari (n = 10). Dosis awal diberi 2 jam sebelum pembedahan dimulai. Seluruh pasien mendapatkan prosedur standar anestesi umum. Tiap kelompok dibandingkan dengan menilai skor nyeri (NRS), waktu pertama kali dibutuhkannya analgetik tambahan (tramadol) dan total kebutuhan analgetik tambahan selama 24 jam serta efek samping yang terjadi.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa Kombinasi celecoxib dan acetaminofen memiliki kelebihan ($p < 0.05$), dibandingkan celecoxib atau acetaminofen bila diberikan secara tunggal.

Kata Kunci: Nyeri pasca bedah, COX-2 Inhibitor, COX-3 Inhibitor, Celecoxib, Acetaminofen

ABSTRACT

WAHYUDDIN SULEMAN. Effect Of Combination Of Celecoxib And Acetaminophen In The Management Of Pain After Otolaryngologic Surgery (supervised by Andi Husni Tanra and Burhanuddin Bahar)

The aim of this study is to evaluate the effect of combination of Celecoxib and acetaminophen for analgesia after otolaryngologic surgery.

This randomized double-blind study enrolled 30 patients (aged 15-60 years) underwent otolaryngologic surgery and pain assessment using numerical rating scale (NRS) within 24 hours. Patients were randomized to receive celecoxib 400 mg once daily combined with acetaminophen 500 mg six times daily (n = 10), celecoxib 400 mg once daily (n = 10) and acetaminophen 500 mg six times daily (n = 10). First dose was given 2 hours prior the surgery. All patients received standardized general anesthetic technique. Each group was compared by assessing the pain score (NRS), first time of rescue analgesia (tramadol), total rescue analgesia requirement during 24 hours and side effects.

The study indicates that Combination of celecoxib and acetaminophen were superior to acetaminophen or celecoxib alone ($p < 0.05$)

KEYWORD: Postoperative pain, COX-2 inhibitors, COX-3 inhibitors, celecoxib, acetaminophen.

DAFTAR ISI

Halaman

KATA PENGANTAR.....	i
ABSTRAK.....	iv
ABSTRACT.....	v
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR SINGKATAN.....	xi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang Masalah.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	3
II.1 Definisi Nyeri.....	3
II.2 Transmisi Nyeri.....	4
II.3 Efek Nyeri Pasca Bedah.....	6
II.3.1 Efek Sistem Respirasi.....	6
II.3.2 Efek Sistem Kardiovaskular.....	6

II.3.3	Efek Sistem Saluran Cerna dan Saluran Kemih.....	6
II.3.4	Respon Stres: Efek Neuroendokrin Dan Metabolik.....	6
II.4	Anti Inflamasi Non Steroid.....	7
II.4.1	Acetaminophen.....	9
II.4.2	Celecoxib.....	11
II. 5	Kerangka Konsep.....	14
BAB III	TUJUAN, HIPOTESIS DAN MANFAAT PENELITIAN.....	15
III.1	Tujuan Penelitian.....	15
III.1.1	Tujuan Umum.....	15
III. 1.2	Tujuan Khusus.....	15
III.2	Hipotesis.....	15
III.3	Manfaat Penelitian.....	16
BAB IV	METODOLOGI PENELITIAN.....	17
IV.1	Desain Penelitian.....	17
IV.2	Lokasi Dan Waktu Penelitian.....	17
IV.3	Populasi Penelitian.....	17
IV.4	Sampel Dan Cara Pengambilan Sampel.....	17
IV.5	Kriteria Inklusi Dan Eksklusi.....	18

IV.5.1	Kriteria Inklusi.....	18
IV.5.2	Kriteria Eksklusi.....	18
IV.6	Izin Penelitian Dan Kelaikan Etik.....	19
IV.7	Cara Kerja.....	19
IV.7.1	Alokasi Subyek.....	19
IV.7.2	Prosedur Pemberian Obat.....	19
IV.8	Defenisi Operasional.....	20
IV.9	Metode Analisis.....	21
IV.10	Alur Penelitian.....	22
BAB V	HASIL PENELITIAN.....	23
BAB VI	PEMBAHASAN.....	28
BAB VII	SIMPULAN DAN SARAN.....	32
VII.1	Simpulan.....	32
VII.2	Saran.....	32
	DAFTAR RUJUKAN.....	33
	LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1	Karakteristik subyek penelitian, daerah operasi, durasi pembedahan dan durasi pemberian anestesi.....	23
Tabel 2	Skor nyeri (NRS) selama 24 jam.....	24
Tabel 3	Waktu kebutuhan analgesik pertama.....	25
Tabel 4	Dosis total analgesik tambahan yang diberikan	26
Tabel 5	Efek samping mual pada ketiga kelompok perlakuan.....	27

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Alur transmisi nyeri.....	5
Gambar 2. Acetaminofen.....	9
Gambar 3. Celecoxib.....	12
Gambar 4. Skala nyeri numerik.....	21

DAFTAR SINGKATAN

<i>AINS</i>	: Anti Inflamasi Non Steroid
<i>COX</i>	: <i>Cyclo Oxygenation</i>
<i>IASP</i>	: <i>International Association for the Study of Pain</i>
<i>PG</i>	: <i>Prostaglandin</i>
<i>FDA</i>	: <i>Food and Drug Administration</i>
THT	: Telinga, Hidung, Tenggorokan.
<i>ASA</i>	: <i>American Society of Anesthesiology</i>
<i>NRS</i>	: <i>Numerical Rating Scale</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG MASALAH

Pre-emptif Analgesia merupakan salah satu konsep penanganan nyeri yang semakin banyak digunakan, dimana regimen anti nyeri diberikan pada saat sebelum terjadinya stimulus noxius, sehingga dapat mencegah terjadinya sensitisasi sentral akibat impuls afferent yang dapat menimbulkan nyeri. Pre-emptif Analgesia sangat baik digunakan untuk penanganan nyeri pasca bedah, karena waktu terjadinya stimulus noxius dapat diketahui, sehingga pemberian regimen anti nyeri sebelum dilakukannya pembedahan dianggap mampu menurunkan insidens hiperalgesia dan allodinia pasca bedah. Regimen Pre-emptif analgesia yang efektif adalah yang dapat mencegah terjadinya sensitisasi sistim saraf pada setiap periode perioperatif.¹

Penatalaksanaan nyeri yang tidak adekuat dapat menimbulkan banyak efek negatif seperti rasa tidak nyaman, takut, cemas, kurang tidur, peningkatan tekanan darah dan nadi, pemanjangan waktu penyembuhan, sampai pada penggunaan obat atau tindakan medik yang tidak perlu. Oleh karena itu diperlukan adanya penatalaksanaan nyeri yang lebih baik dan penggunaan Analgesik yang adekuat, yang dapat menghilangkan nyeri secara optimal tetapi dengan efek samping yang minimal.^{2,3}

Opioid merupakan Analgesik yang efektif, namun terbatas penggunaannya oleh karena efek samping yang dapat ditimbulkannya seperti mengantuk, somnolen, disorientasi, retensi urin, ileus, konstipasi, mual-muntah pasca-operasi dan depresi pernapasan. Hal ini menimbulkan adanya upaya untuk dapat mengurangi dosis opioid atau dapat menemukan alternatif terapi lain.^{2,4}

Analgesia multimodal dengan menggunakan dosis kecil opioid yang dikombinasi dengan obat analgesik non-opioid seperti anestesi lokal, ketamin, asetaminophen dan obat anti inflamasi non-steroid (AINS) semakin menjadi pilihan dalam pencegahan dan penanganan nyeri post-operasi.^{1,4}

Obat-obat anti inflamasi non-steroid bekerja dengan cara menghambat sintesis prostaglandin baik di perifer maupun sentral, sehingga mengurangi gejala hiperalgesia yang terjadi akibat trauma pada suatu pembedahan. Obat-obat AINS seperti asetaminophen atau COX-2 *inhibitor* sangat berguna sebagai obat tunggal pada penanganan nyeri pasca operasi bedah minor dan secara signifikan memiliki efek yang hampir sebanding dengan obat-obat opioid pada penanganan nyeri pasca operasi bedah mayor.⁵

Walaupun perhatian para peneliti sekarang ini lebih tertuju kepada penggunaan teknik Pre-emptif Analgesia dengan menggunakan obat AINS dalam penatalaksanaan nyeri postoperatif, namun di Indonesia penelitian seperti ini masih sangat sedikit. Sehubungan dengan ini, peneliti tertarik untuk meneliti efektifitas kombinasi Celecoxib dan Acetaminophen dalam penanganan nyeri pasca bedah otolaringologi.

I.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas, menjadi dasar bagi penelitian ini untuk merumuskan pertanyaan :

Apakah kombinasi celecoxib dan acetaminophen efektif sebagai analgesia Pre-emptif dalam penanganan nyeri pasca bedah otolaringologi ?

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. DEFINISI NYERI

Sensasi nyeri adalah hasil akhir dari suatu seri mekanisme yang kompleks yang terintegrasi pada seluruh tingkatan sistem saraf mulai dari perifer sampai melewati medula spinalis hingga kestruktur tertinggi yaitu otak. International Association for the Study of Pain (IASP), 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 merupakan sensasi yang tidak menyenangkan. Keluhan tanpa unsur tidak menyenangkan tidak dapat dikategorikan nyeri;
2. Nyeri selain merupakan sensasi juga merupakan pengalaman emosional yang melibatkan afektif;
3. Nyeri terjadi sebagai akibat adanya kerusakan jaringan yang nyata. Hal ini disebut sebagai nyeri akut;
4. Nyeri juga dapat timbul akibat adanya rangsangan yang berpotensi merusak jaringan. Hal ini disebut sebagai nyeri fisiologis yang fungsinya untuk membangkitkan refleks hindar;
5. Selain itu nyeri juga dapat terjadi tanpa adanya kerusakan jaringan yang nyata, tapi penderita menggambarkannya sebagai suatu pengalaman seperti itu. Hal ini disebut sebagai nyeri kronik.^{3,6,}

Meski demikian, perkembangan ilmu pengetahuan kita mengenai fisiologi nyeri pada tahun-tahun terakhir ini telah membawa kita pada terminologi lain yang lebih relevan.^{3,6,7}

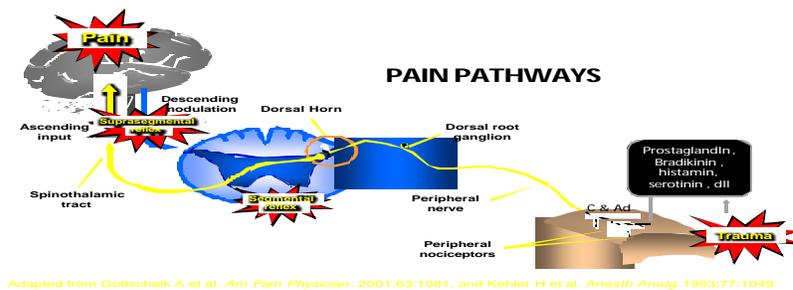
Sherrington pada 1900, telah memperkenalkan istilah “nosisepsi” yakni bentuk stimulasi yang dapat membangkitkan nosiseptor dan alur nyeri. Nosisepsi sebenarnya merupakan alur nyeri yang dimulai dari transduksi, transmisi, modulasi, sampai persepsi nyeri akibat adanya kerusakan jaringan atau yang berpotensi rusak. Pada bentuk yang sederhana dari organisasi ini, nosisepsi dapat dikatakan sebagai aktivitas elektrik, kimiawi, dan sinaptik pada neuron aferen sensorik. Pada tingkatan tertinggi dapat digambarkan sebagai respon yang diorganisasikan pada level batang otak menuju kardiovaskuler, hormonal, dan respon lain terhadap nyeri. Menurut Sherrington, nyeri adalah refleks nosiseptif dengan komponen fisik. Nosiseptor adalah neuron spesifik perifer yang responnya selektif terhadap stimulus noksius, sehingga memiliki kemampuan untuk membedakan antara input sensorik nyeri dan bukan nyeri.⁷

II.2. TRANSMISI NYERI

Pada saat terjadi kerusakan jaringan akibat pembedahan, ujung saraf sensorik seketika terpapar oleh sejumlah produk kerusakan sel dan mediator inflamasi yang memicu aktivitas nosiseptif. *Inflammatory soup* ini mencakup prostaglandin, proton, serotonin, histamin, bradikinin, purin, sitokin dan neuropeptida yang bekerja pada reseptor spesifik pada saraf sensorik dan memiliki interaksi yang penting. Awal kerusakan dan inflamasi menyebabkan serabut C dan A-d mengalami perubahan yang disebut sensitisasi, peningkatan aktivitas nosiseptor yang normalnya “tenang” dan perubahan aktivitas *ion channels* dan reseptor membran. Jika inflamasi tidak berkepanjangan, fungsi saraf akan segera kembali normal. Peningkatan intensitas dan

durasi, menyebabkan pelepasan *growth factors* dan sitokin oleh sel-sel setempat, monocytes, dan sel-sel vaskuler dan akan memasuki badan sel sensorik secara transport aksonal retrograde. Hal ini kemudian menimbulkan banyak perubahan pada fungsi neuronal yang teridentifikasi pada tiap subgrup akson perifer. Transmisi Selanjutnya ditentukan oleh kompleks modulasi di medulla spinalis. Beberapa impuls melewati kornu anterior dan memprovokasi respon reflex segmental, sedangkan yang lainnya ditransmisikan lebih tinggi melalui traktus spinothalamus dan spinoretikular dan memproduksi respon suprasegmental dan kortikal.^{3,8}

Respon reflex segmental yang berhubungan dengan pembedahan meliputi peningkatan tonus otot dan spasme yang berhubungan dengan meningkatnya kebutuhan oksigen dan peningkatan produksi laktat. Stimulasi neuron simpatik menyebabkan takikardia, peningkatan kerja jantung dan peningkatan kebutuhan oksigen miokard. Hipomotilitas saluran cerna dan saluran kemih juga dapat terjadi. Respon reflex suprasegmental meningkatkan tonus simpatetik dan stimulasi hipotalamus. Kebutuhan oksigen dan metabolisme akan semakin meningkat. Respon kortikal pasca bedah pada pasien yang tidak teranestesi disebabkan oleh impuls nosisepsi yang mencapai daerah tertinggi di otak yang berespon terhadap integritas dan persepsi nyeri.⁸



Gambar 1. Alur transmisi nyeri

II.3. EFEK NYERI PASCA BEDAH

II.3.1 Efek Sistem Respirasi:

Kapasitas vital dan tidal volume berkurang oleh karena ketidakmampuan untuk bernapas dalam, tidak mampu batuk dengan kuat, pada beberapa kasus dapat menyebabkan hipoksemia, hiperkarbia, retensi sekresi dan pneumonia.^{3,8}

II.3.2 Efek Sistem Kardiovaskular

Nyeri menyebabkan stimulasi neuron simpatetik. Takikardia, peningkatan *stroke volume* dan peningkatan konsumsi oksigen otot jantung. Resiko terjadinya miokard iskemik dan infark meningkat, begitu pula dengan resiko thrombosis vena dalam bila ketakutan akan nyeri tersebut menyebabkan terbatasnya gerak tubuh, stasis vena dan agregasi trombosit. Gejala-gejala ini dapat dikurangi dengan menggunakan terapi analgesik perioperatif yang efektif.^{3,8}

II.3.3 Efek Saluran Cerna dan Saluran Kemih

Ileus , nausea, vomiting pasca bedah dapat terjadi oleh beberapa sebab diantaranya karena impuls nosisepsi dari struktur somatic dan visceral. Nyeri dapat juga disebabkan oleh hipomotilitas uretra dan kandung kemih yang berakibat pada kesulitan berkemih. Gejala ini sangat mengganggu dan dapat menyebabkan perpanjangan lama rawat.

II.3.4 Respon Stres : Efek Neuroendokrin dan Metabolik

Respon stress didefenisikan sebagai sebuah jaringan terintegrasi antara neuroendokrin, imunologik dan biokimiawi seluler yang diakibatkan oleh kerusakan jaringan. Respon Neuron endokrin terhadap nyeri melibatkan interaksi antara hypothalamic-pituitary-adrenokortikal dan simpatoadrenal. Respon reflex suprasegmental nyeri menyebabkan peningkatan tonus simpatetik, stimulasi

hipotalamus, peningkatan katekolamin dan sekresi hormon katabolic (kortisol, hormon adrenokortikotropik, hormon antidiuretik, hormon pertumbuhan, *cyclic adenosine monophosphate*, glucagon, aldosteron, rennin, angiotensin II), dan penurunan sekresi hormon anabolic (Insulin, testosterone). Efek dari perubahan ini adalah retensi natrium dan air dan peningkatan kadar gula darah, asam lemak bebas, badan keton dan laktat. Status katabolic dan balans nitrogen negatif dapat terjadi bila proses berlanjut.

Banyak faktor yang dapat mempengaruhi intensitas, kualitas dan durasi nyeri pasca bedah, yaitu : (1) Tempat, jenis dan durasi operasi; (2) Keadaan fisik pasien; (3) Persiapan preoperasi pasien yang mencakup fisiologis, psikis dan medikasi; (4) Ada tidaknya komplikasi pembedahan; (5) Teknik anestesi sebelum, selama dan sesudah operasi; (6) Ada tidaknya terapi preoperatif.⁸

II.4 ANTI INFLAMASI NON STEROID

Obat Anti Inflamasi Non steroid (AINS) Oral telah lama digunakan sebagai pengobatan nyeri berdasarkan kemampuan obat ini sebagai antiinflamasi, antipiretik dan analgesik. Pada saat Obat AINS dalam bentuk injeksi (ketorolak, ketoprofen, diklofenak) telah tersedia, obat-obatan ini lebih banyak digunakan dalam penanganan nyeri perioperatif. Mekanisme kerja obat ini adalah memblokir sintesis prostaglandin dengan cara menghambat enzim cyclooxygenase (COX).^{4,9,10}

Kini terdapat tiga macam enzim COX (COX-1, COX-2 dan COX-3) meski keberadaan COX-3 masih dipertanyakan.^{11,12,13} COX-1 memfasilitasi pembentukan prostaglandin (PG) yang penting untuk proses-proses fisiologik sementara COX-2 membentuk PG yang berhubungan dengan proses inflamasi dan kanker. Selama beberapa dekade, inhibisi COX-2 menjadi target perkembangan obat-obatan anti-inflamasi. Namun demikian, sejumlah efek samping inhibitor selektif COX-2 tetap

menjadi perdebatan, sementara mekanisme molekuler yang memediasi efek samping tersebut masih tetap menjadi pertanyaan.^{9,14}

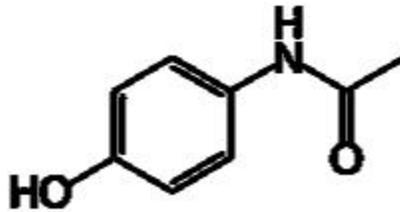
Produk COX, utamanya PGE₂, dianggap mensensitisasi ujung saraf sensorik perifer pada daerah inflamasi dan hal ini yang dapat menjelaskan mekanisme kerja AINS dan komponen selektif COX-2. Produk-produk COX terbukti memfasilitasi respon transmisi nyeri pada *spinal cord* dan terbukti pula peran penting COX-2 pada nyeri inflamasi. Baik COX-1 dan COX-2 terekspresi secara konstitutif pada *dorsal root ganglia* dan *spinal dorsal* dan *ventral gray matter*, selain itu keduanya juga ditemukan pada neuron-neuron dan dalam sel-sel non-neuronal seperti astrosit. Pada *spinal cord*, COX-2 *immunoreactivity* ditemukan pada neuron-neuron diseluruh lamina, utamanya pada lapisan superficial. Hal ini yang menjelaskan mengapa hiperalgesia termal akut dipicu oleh hantaran substansi P atau NMDA pada spinal dan hiperalgesia termal akibat injeksi *carrageenan* ke dalam akar saraf dapat ditekan dengan pemberian inhibitor COX-2 selektif secara intratekal atau sistemik.^{10,12,14}

Berbeda dengan COX-1 yang ditemukan pada hampir seluruh jenis sel dan mempengaruhi fungsi proteksi PG di mukosa saluran cerna, COX-2 hanya ditemukan pada beberapa jenis sel, khususnya makrofag dan beberapa jenis leukosit, fibroblast dan sel endotel, termasuk pada sistem vaskuler. COX-2 terlibat dalam proses inflamasi yang dimediasi oleh PG. Sejumlah besar PG diproduksi saat respon inflamasi dimulai pasca kerusakan jaringan, seperti pada insisi pembedahan. PG ini mempotensiasi mediator inflamasi lainnya seperti leukotrien, histamin, dan bradikinin yang merupakan substansi vasodilator yang sangat kuat dalam fisiologi manusia. Dengan mempotensiasi

vasodilatasi dan hiperalgesia, PG turut berperan dalam mempengaruhi permeabilitas vaskuler yang mengarah pada terjadinya edema.⁸

II.4.1 ACETAMINOFEN

Acetaminophen (paracetamol) merupakan antipiretik dan analgesik paling populer didunia dan sering juga dikombinasi dengan obat-obat lain. Kurangnya kemampuan antiinflamasi acetaminophen mendorong penelitian lanjut untuk menemukan AINS lainnya. Meski telah digunakan selama bertahun-tahun, penelitian mengenai mekanisme kerja acetaminophen belum dapat diketahui secara pasti.¹⁵



Gambar 2. Acetaminofen

Acetaminophen tidak memiliki efek signifikan terhadap COX-1 dan COX-2. Inhibisi prostaglandin oleh acetaminophen secara signifikan terbukti pada jaringan otak, lien dan paru-paru. Pada tahun 2002, Dan Simmons dkk melakukan penelitian tentang isoenzim COX terbaru yang menjadi target spesifik dari acetaminophen. Hasil penemuan ini kemudian dinamakan sebagai COX-3 sebagai isoform *acetaminophen-sensitive* yang nampaknya akan menguak misteri acetaminophen, meski masih diragukan oleh para ahli. COX-3 pertama kali ditemukan pada pada anjing sebagai varian dari COX-1. Inhibisi COX-3 dapat menimbulkan analgesia sentral dan efek antipiretik.^{12,14}

Absorpsi acetaminophen umumnya terjadi secara difusi pasif pada usus halus, sehingga tingkat penyerapannya sangat bergantung pada tingkat pengosongan lambung. Acetaminophen memiliki waktu paruh dalam plasma sekitar 2 jam.¹⁶

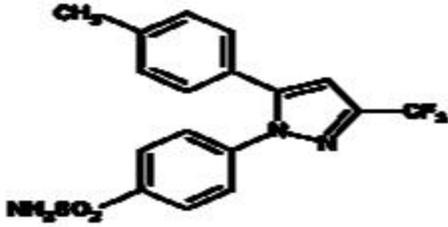
Metabolisme acetaminophen utamanya dihepar, dimana sebagian besar (60–90% dosis terapeutik) dikonversi menjadi komponen tidak aktif oleh sulfat dan glukoronid lalu kemudian diekskresikan melalui ginjal. Hanya sebagian kecil (5–10% dosis terapeutik) dimetabolisme oleh sistem enzim sitokrom hepar P450 (khususnya CYP2E1); Efek toksik acetaminophen adalah akibat dari *minor alkylating metabolite* (*N*-acetyl-*p*-benzo-quinone imine, disingkat NAPQI) yang dihasilkan melalui enzim ini, bukan acetaminophen itu sendiri atau metabolit mayor lainnya.

Dalam dosis rekomendasi, acetaminophen tidak mengiritasi lambung, tidak mempengaruhi faal koagulasi dan juga tidak mengganggu fungsi ginjal. Efek toksik sangat jarang ditemukan sepanjang penggunaannya tidak melebihi dosis yang dianjurkan, yaitu maksimum 4 gram per-hari atau 15-20 mg/kg tiap 4 hingga 6 jam.^{10,11} Toksisitas terbesarnya adalah bila terjadi overdosis, utamanya bila melebihi 10 hingga 15 gram. Nefrotoksisitas, trombositopenia dan hepatotoksik merupakan efek samping toksik utama dari overdosis akut maupun kronik. Methemoglobinemia dan anemia hemolitik jarang terjadi pada penggunaan acetaminophen. Mekanisme kerusakan hepar oleh acetaminophen utamanya melalui metabolit yang sangat reaktif yang normalnya dapat diinaktivasi oleh glutathione. Overdosis acetaminophen menghabiskan cadangan glutathione, menyebabkan akumulasi metabolit dan berikatan dengan sel. Pada kasus yang berat, dapat menimbulkan nekrosis hepar akut yang bisa berkembang menjadi gagal hepar fulminan.¹¹

Dari keseluruhan analgesik non-opioid, acetaminophen mungkin yang paling aman dan termurah bila diberikan dalam dosis analgesik.⁴ Pada orang dewasa, acetaminophen diberikan dengan dosis 2 gram per oral dan memiliki efek yang sama dengan pemberian celecoxib 200 mg walaupun lebih kurang efektif dibanding pemberian celecoxib 400 mg, rofecoxib 50 mg, atau ketoprofen 150 mg dalam mencegah nyeri pasca operasi.^{17,18,19} Rusy dkk menemukan bahwa dosis acetaminophen 35 mg/kgbb/ oral ternyata sama efektif dengan ketorolac 1 mg/kgbb/IV dalam mengurangi nyeri setelah operasi tonsilektomi dengan resiko pendarahan pasca operasi yang lebih kecil.²⁰ melihat efek samping yang dapat timbul oleh pemberian AINS atau COX-2 *inhibitor* pada pasien dengan penyakit kardiovaskular, acetaminophen dapat dianggap sebagai pilihan masa depan untuk penanganan nyeri pasca operasi.²¹

II.4.2 CELECOXIB

Celecoxib merupakan obat golongan AINS yang mempunyai sifat antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik. Mekanisme kerja obat ini adalah menekan sintesis prostaglandin dengan cara menghambat enzim cyclooxygenase-2 tetapi tidak menghambat isoenzym cyclooxygenase-1.⁴ Celecoxib merupakan COX-2 *inhibitor* yang lebih selektif sekitar 7.6 kali lipat dibanding dengan COX-1. Hal ini menjelaskan mengapa celecoxib mampu mengurangi nyeri tetapi memiliki efek samping yang minimal pada saluran cerna dibandingkan dengan agen COX-1. Pada percobaan klinis dengan menggunakan sampel normal, celecoxib dengan dosis sampai 800 mg (melebihi dosis terapi yang direkomendasikan) tidak memiliki efek terhadap agregasi trombosit atau peningkatan waktu pendarahan.²²



Gambar 3. Celecoxib

Celecoxib mencapai puncaknya di plasma sekitar tiga jam setelah pemberian per oral dan dengan penambahan dosis akan mencapai kadar yang menetap pada hari ke-5 pemberian. Celecoxib mempunyai ikatan yang kuat dengan protein (97%) dan tidak terikat dengan sel-sel darah merah.

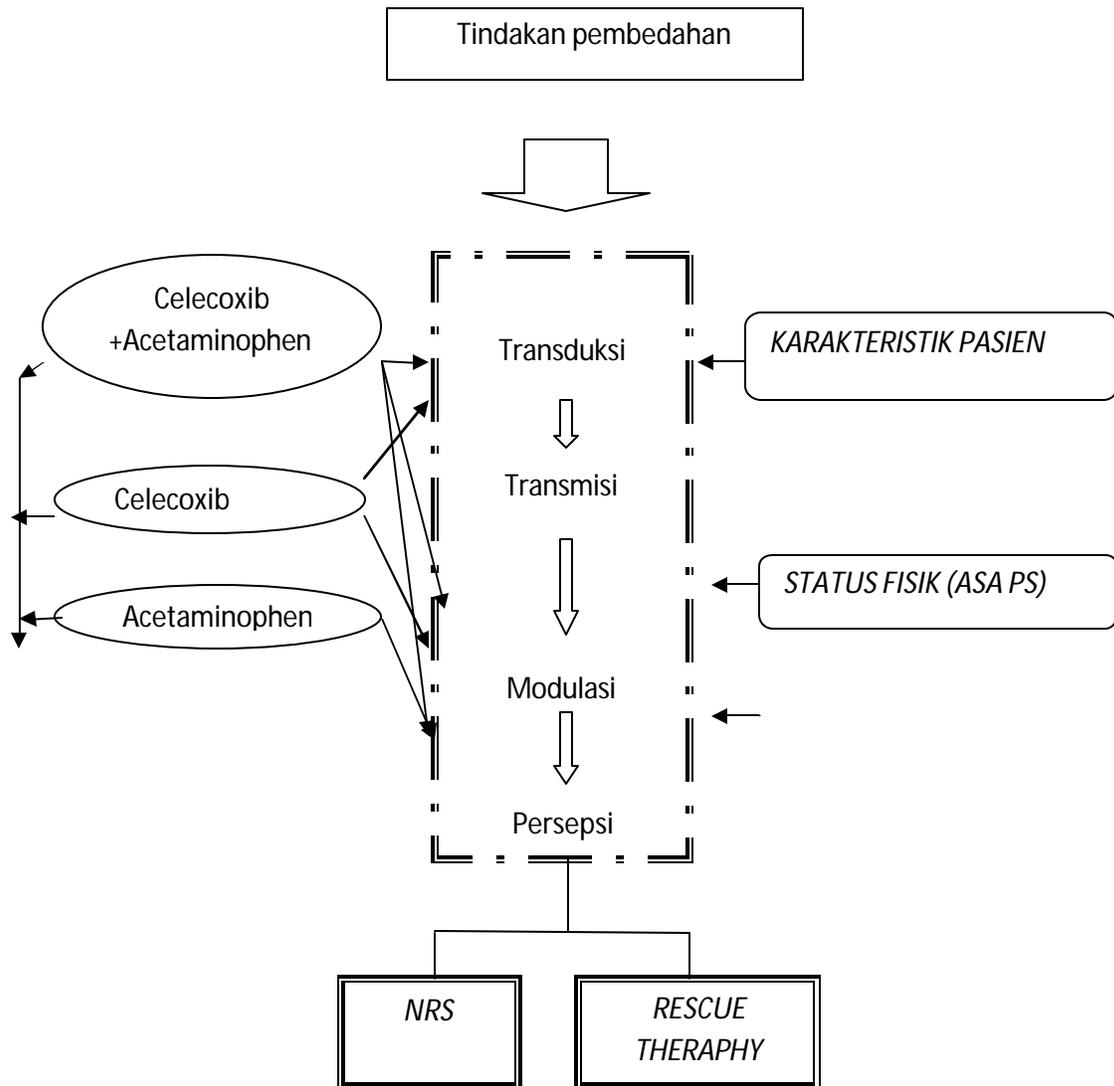
Metabolisme celecoxib utamanya dimediasi oleh sitokrom P450C9. Tiga metabolitnya: alkohol, asam karboksilik dan konyugat glukoronidase dapat ditemukan di plasma. Metabolit-metabolit ini inaktif sebagai inhibitor COX-I dan COX-2. Celecoxib dieliminasi melalui metabolisme hepar dengan sedikit perubahan obat pada urin dan feses. 57 % dari dosis oral tunggal yang diberikan diekskresikan melalui feses dan 27% diekskresikan melalui urin. Metabolit primer yang ditemukan baik di feses atau urin adalah asam karboksilik dan sedikit glukoronidase di urin. Waktu paruh yang efektif adalah sekitar 11 jam dalam kondisi puasa.²²

Pada tahun 2003, FDA (Food and Drug Administration) Amerika Serikat telah meningkatkan dosis rekomendasi celecoxib untuk penanganan nyeri pasca operasi sampai 400 mg. White dkk. Kemudian melakukan perbandingan efektifitas antara dosis celecoxib 200 mg dan 400 mg yang diberikan sebagai premedikasi analgesia pada pasien-pasien yang menjalani operasi otolaringologi. Hasilnya didapatkan bahwa pemberian celecoxib dengan

dosis 400 mg lebih efektif dibandingkan dengan dosis 200 mg dalam mengatasi nyeri pasca bedah.¹⁸ Pada tahun 2006, reuben dkk membuktikan bahwa dosis celecoxib 400 mg 1 jam sebelum operasi dilanjutkan dengan dosis 200 mg setiap 12 jam efektif mengurangi nyeri paska-bedah tulang belakang. Walaupun demikian, dosis terendah yang efektif menurunkan nyeri paska-bedah adalah yang paling baik digunakan.²³

Efek samping celecoxib dapat berupa gangguan saluran cerna dan alergi atau hipersensitifitas. Penggunaan jangka lama dapat menyebabkan peningkatan resiko thrombosis, infark miokard dan strok, khususnya bila diberikan dalam dosis besar (400 mg dua kali sehari). Caldwell dkk. pada tahun 2006 menyimpulkan bahwa pemberian celecoxib dengan dosis antara 200 mg sampai 800 mg yang diberikan dalam jangka waktu yang lama dapat meningkatkan resiko penyakit kardiovaskuler. Dalam analisis yang hanya membandingkan dengan placebo, celecoxib mempunyai hubungan dengan peningkatan resiko miokard iskemik, namun tidak dengan kejadian serebrovaskular atau kardiovaskular.^{22,24,25}

II.5 KERANGKA KONSEP



Keterangan :

