

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Penelitian

Kolesistektomi saat ini merupakan pengobatan definitif untuk batu empedu simtomatik. Pengobatan batu empedu dan kolesistektomi umumnya menyebabkan biaya perawatan kesehatan yang tinggi.¹ Kolesistektomi secara efektif meringankan kolik empedu. Namun, hingga 40% pasien mengalami nyeri abdomen yang terus-menerus. Sebuah penelitian cross-sectional menunjukkan bahwa nyeri perut yang terus-menerus menyebabkan biaya medis tambahan sebesar 20% dari biaya awal kolesistektomi.²

Kolesistektomi terbuka (*open cholecystectomy*) adalah prosedur yang sering dilakukan untuk cholelithiasis simtomatik, terutama di negara-negara berkembang, karena kurangnya peralatan atau minimnya keahlian laparoskopi. Kolesistektomi terbuka secara tradisional dilakukan dengan general anestesi (GA). Nyeri pasca operasi prosedur ini sering terjadi. Hal tersebut sering diremehkan dan kurang dikelola dengan baik. Nyeri pasca operasi kolesistektomi terbuka sangat penting karena dapat menimbulkan masalah pernapasan pasca operasi. Lokasi sayatan pada kolesistektomi terbuka dapat menghambat gerakan pernapasan pasien, sehingga menyebabkan refleks batuk yang buruk dan menyebabkan atelaktasis dan pneumonia. Nyeri pasca-kolesistektomi dapat menurunkan *Functional Residual Capacity* (FRC), menurunkan kapasitas vital, dan menyebabkan desaturasi terutama pada waktu pemulihan. Nyeri pasca operasi dapat meningkatkan morbiditas pasien.³

Kolesistektomi dapat menimbulkan komplikasi yang dikenal sebagai sindrom pasca kolesistektomi. Sindrom ini merupakan terulangnya gejala mirip sebelum kolesistektomi; dapat berupa nyeri perut bagian atas (terutama kuadran kanan atas) dan dispepsia, dengan atau tanpa ikterus. Angka kejadian sindrom pasca kolesistektomi bervariasi antara 10%-40%, dapat terjadi berbulan-bulan sampai dengan bertahun-tahun pasca kolesistektomi.⁴ Angka kejadian sindrom pasca kolesistektomi pada laparatomi kolesistektomi

bervariasi dari 25%-40% untuk gejala ringan, hingga sekitar 10% untuk gejala berat.⁵

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa nyeri pasca operasi kolesistektomi dapat disebabkan oleh komplikasi terkait operasi, sisa batu empedu yang baru terbentuk, tekanan psikologis, disfungsi sfingter Oddi, perubahan fisiologis (misalnya, perubahan metabolisme asam empedu), dan gangguan gastrointestinal fungsional yang sudah ada sebelumnya.⁶

Penelitian menunjukkan bahwa angka insidensi sindrom pasca kolesistektomi di RSUD Ulin Banjarmasin yang melibatkan 54 subjek penelitian pada 2 dan 7 hari pasca operasi cholelitis sebesar 38,9% dan 14,8%. Nyeri kolik bilier pada 2 dan 7 hari pasca kolesistektomi yaitu nyeri sedang (NRS 4-6) sebesar 50%, dan nyeri ringan (NRS 1-3) sebesar 88,9%.⁷

Bukti saat ini menunjukkan bahwa tidak ada protokol yang ditetapkan untuk manajemen nyeri kolik empedu. NSAID efektif dalam pengelolaan kolik empedu, tidak hanya dalam hal pengendalian gejala, tetapi juga dalam perkembangan penyakit. Terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa tenoxicam intravena dan flurbiprofen intravea memiliki efektifitas yang sama dalam mengelola kolik empedu. Efektifitas NSAID telah terbukti lebih unggul dibandingkan dengan agen lain seperti meperidin dan hyoscine. Kebutuhan analgesik awal mungkin substansial, dan pengobatan dengan NSAID atau asetaminofen (parasetamol) harus dimulai. NSAID juga menunjukkan keunggulan farmakologis dalam hal jumlah dosis yang lebih kecil dan efek samping dengan durasi kerja yang lebih lama dibandingkan dengan agen analgesik lainnya.⁸

Metaanalisis mengenai manajemen kolik empedu dengan menggunakan agen antiinflamasi terhadap 7 RCT yang melibatkan 349 pasien. Kriteria inklusi adalah semua RCT yang membandingkan efek NSAID dengan intervensi lain yang digunakan untuk mengobati kolik empedu tanpa komplikasi yang terjadi akut. Hasil penelitian berupa *rescue* analgesia, onset efek analgesik, efek merugikan dan perkembangan komplikasi. Hasilnya dianalisis dengan baik dan signifikan secara statistik. Hasilnya menunjukkan keuntungan penggunaan NSAID karena ada kebutuhan yang lebih rendah

untuk *rescue* analgesia (OR = 0,32; 95% CI, 0,16-0,61) dan perkembangan menjadi komplikasi (OR = 0,19; 95% CI: 0,08-0,44). Ini adalah studi yang sangat kuat dan dapat ditetapkan sebagai bukti level 1.⁹

Berbeda dengan laparoskopi, kolesistektomi terbuka menyebabkan peningkatan inflamasi sistemik yang signifikan di awal setelah operasi. Leukositosis berat ditemukan pada kelompok kolesistektomi terbuka (15.800 - 19.600/ml), sedangkan pada kelompok laparoskopi kolesistektomi (12.100 - 14.400/ml), sebagian besar karena peningkatan neutrofil pada hari ke-1 dan ke-3 postoperasi ($P < 0.05$). Jumlah leukosit kembali ke normal dalam 3-4 hari postoperasi pada laparoskopi kolesistektomi, sedangkan pada kolesistektomi terbuka 5-7 hari postoperasi.¹⁰

Pada pasien kolesistektomi terbuka, kadar IL-1 dan IL-6 mulai meningkat secara konsisten 1 jam sejak pembedahan dimulai, lalu mencapai puncaknya pada jam ke-6 (hampir 4 jam setelah operasi), dan menurun sampai ke level awal pada hari ke-7 postoperasi. Sebaliknya, pada pasien laparoskopi kolesistektomi, peningkatan IL-1 dan IL-6 serum lebih lambat dan nilai puncak lebih rendah secara signifikan dibanding kolesistektomi terbuka. Hal ini disebabkan insisi abdomen yang menimbulkan kerusakan jaringan yang lebih besar, sehingga terjadi peningkatan sitokin inflamasi dan meningkatkan inflamasi sistemik postoperasi.¹⁰

Berdasarkan World Health Organization, individu yang menderita nyeri persisten berisiko empat kali lebih tinggi untuk mengalami depresi atau kecemasan dibanding individu tanpa nyeri, dan berisiko dua kali lebih tinggi untuk mengalami kesulitan bekerja. Nyeri kronik dilaporkan memiliki efek yang merugikan terhadap kesehatan mental, status pekerjaan, tidur dan hubungan personal. Pasien dengan nyeri kronik berisiko 2-5 kali lebih tinggi menderita gejala depresi dibanding populasi umum. Nyeri kronik sering dihubungkan dengan gangguan tidur. Pasien dengan nyeri derajat sedang hingga berat dilaporkan mengalami penurunan kualitas dan durasi tidur, sehingga berdampak negatif terhadap kemampuan untuk beraktivitas sehari-hari. Individu yang mengalami nyeri dilaporkan mengalami peningkatan kecemasan yang berdampak ke hubungan personal. Nyeri memiliki efek yang

merugikan terhadap semua aspek kehidupan dan menimbulkan kecemasan dan distres emosional, menghambat kapasitas fungsional, dan menghambat kemampuan untuk berperan dalam keluarga, sosial dan pekerjaan.^{11,12}

Analgesik dapat meningkatkan kualitas hidup pasien dengan mengurangi nyeri. Namun demikian, efek samping pendekatan farmakologis dalam mengurangi nyeri juga memiliki dampak negatif terhadap kualitas hidup. Analgesia merupakan landasan terapi pascaoperasi tidak hanya untuk alasan etis tetapi juga untuk mengurangi komplikasi pascaoperasi dan rawat inap di rumah sakit. Terlepas dari semua kemajuan dalam terapi farmakologi, nyeri pasca operasi tetap menjadi masalah yang belum terselesaikan.^{13,14}

Pada umumnya NSAID memiliki efek analgesik, antiinflamasi dan antipiretik. NSAID memblokir kerja enzim cyclooxygenase (COX inhibitor 1 dan 2) yang dapat menghambat sintesis prostaglandin dan tromboksan, sehingga menurunkan nosisepsi perifer dan pembengkakan akibat kerusakan jaringan. Rute pemberian NSAID dapat melalui oral, intravena, topikal dan rektal. Penggunaan NSAID dikaitkan dengan risiko gastrointestinal dan kardiovaskular yang dipercaya diturunkan dari inhibisi kadar relatif COX-1 atau COX-2. Namun demikian, penggunaan NSAID pada regimen multimodal dengan dosis yang tepat dapat memperbaiki skor nyeri dan mengurangi kebutuhan opioid dan efek samping yang tidak diharapkan akibat opioid.^{15,16}

Steroid mengurangi respon inflamasi melalui jalur lipo-oksigenase dan siklooksigenase, dengan menghambat fosfolipase A2, (yang mengubah fosfolipid membran menjadi asam arakidonat) yang merupakan langkah awal dalam inflamasi, produksi leukotrien, prostaglandin dan tromboksan. Efek deksametason dalam mengurangi pembentukan mediator inflamasi dihubungkan dengan penurunan sensitisasi perifer pada trauma saraf perifer, selanjutnya mengurangi sensitisasi *high threshold nociceptor* dan mengurangi peningkatan *silent nociceptor*. Penelitian menunjukkan bahwa pemberian deksametason dapat mengurangi intensitas nyeri postoperatif dibanding dengan kelompok yang hanya menerima opioid PCA (*Patient Controlled Analgesia*).^{17,18}

Penelitian menunjukkan bahwa penggunaan NSAID (ibuprofen) dan

kortikosteroid dapat menghambat IL-6 dan IL-8, jalur sinyal NF- κ B and STAT3. Hal ini menunjukkan bahwa kombinasi NSAID dan kortikosteroid dapat mengurangi tingkat inflamasi dan analgesia lebih superior dibanding dengan penggunaan NSAID atau kortikosteroid secara tunggal.¹⁹

1.2. Rumusan Masalah

Semakin berkembangnya manajemen nyeri dan penemuan analgesik, terutama dalam penanganan nyeri dan inflamasi pasca operasi tentunya harus didukung dengan data yang memadai mengenai perbandingan antara steroid dan NSAID terhadap tingkat analgesia dan inflamasi pada pasien pasca kolesistektomi dengan harapan dapat semakin meningkatkan kualitas layanan anastesi.

Berikut rangkuman pertanyaan dari penelitian ini:

1. Bagaimana pengaruh steroid terhadap tingkat analgesia pada pasien pasca kolesistektomi?
2. Bagaimana pengaruh steroid terhadap tingkat inflamasi pada pasien pasca kolesistektomi?
3. Bagaimana pengaruh NSAID terhadap tingkat analgesia pada pasien pasca kolesistektomi?
4. Bagaimana pengaruh NSAID terhadap tingkat inflamasi pada pasien pasca kolesistektomi?
5. Bagaimana perbandingan pengaruh kombinasi steroid NSAID terhadap tingkat analgesia pada pasien pasca kolesistektomi?
6. Bagaimana perbandingan pengaruh kombinasi steroid NSAID terhadap tingkat inflamasi pada pasien pasca kolesistektomi?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan antara steroid dan NSAID serta kombinasi steroid NSAID terhadap tingkat analgesia dan inflamasi pada pasien pasca kolesistektomi.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui pengaruh steroid terhadap tingkat analgesia pada pasien pasca kolesistektomi.

2. Mengetahui pengaruh steroid terhadap tingkat inflamasi pada pasien pasca kolesistektomi.
3. Mengetahui pengaruh NSAID terhadap tingkat analgesia pada pasien pasca kolesistektomi.
4. Mengetahui pengaruh NSAID terhadap tingkat inflamasi pada pasien pasca kolesistektomi.
5. Mengetahui perbandingan pengaruh kombinasi steroid NSAID terhadap tingkat analgesia pada pasien pasca kolesistektomi.
6. Mengetahui perbandingan pengaruh kombinasi steroid NSAID terhadap tingkat inflamasi pada pasien pasca kolesistektomi.

1.4. Hipotesis Penelitian

Kombinasi steroid NSAID secara signifikan dapat menurunkan intensitas nyeri dan inflamasi pada pasien pasca kolesistektomi dibandingkan dengan pemberian steroid maupun NSAID secara tunggal.

1.5. Keaslian Penelitian

Tabel 1.1. Keaslian Penelitian

No.	Judul Jurnal, Penulis, Tahun	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
1.	Paracetamol, ibuprofen, and dexamethasone for pain treatment after total hip arthroplasty: protocol for the randomised, placebo-controlled, parallel 4-group, blinded, multicentre RECIPE trial. ²⁰	Penelitian ini randomised, placebo-controlled, parallel 4-kelompok, blinded trial 90 hari dan 1 tahun follow-up dilakukan di 9 RS Danish. Pasien total hip arthroplasty dibagi secara acak menjadi 4 kelompok, yaitu A (paracetamol oral 4x1000 mg + ibuprofen oral 4x400 mg + plasebo iv); kelompok B (paracetamol oral 4x1000 mg + deksametason iv 24 mg + placebo oral); kelompok C (ibuprofen oral 4x400 mg + deksametason iv 24 mg + plasebo oral); kelompok D (paracetamol oral 4x1000 mg + ibuprofen oral 4x400 mg + deksametason iv 24 mg).	Hasil utama adalah konsumsi opioid kumulatif pada 0-24 jam. Hasil sekunder adalah nyeri saat istirahat, selama mobilisasi dan selama 5 m berjalan kaki, serta efek samping. Follow up termasuk efek samping yang serius dan outcome yang dilaporkan pasien pada 90 hari dan 1 tahun.
2.	Analgesic Potency of Ibuprofen, Paracetamol and Mephenamic Acid: A Randomized Controlled Trial. ²¹	Penelitian RCT ini melibatkan 30 orang, lalu dibagi menjadi 3 kelompok. Kelompok 1 diberi paracetamol 600 mg, kelompok 2 diberi asam mefenamat 500 mg, kelompok 3 diberi ibuprofen 600 mg. onset nyeri dan skor nyeri diukur tiap 30 menit.	Paracetamol 600 mg, asam mefenamat 500 mg, ibuprofen 600 mg memiliki potensi analgesik yang sama.
3.	Comparison of Efficacy of Ketoprofen and Ibuprofen in Treating Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. ²²	Penelitian berdasarkan database sistematik dicari dari November 2020 untuk mengidentifikasi RCT yang langsung membandingkan dosis therapeutic ketoprofen oral (50–200 mg/hari) dibanding ibuprofen (600–1800 mg/hari).	Ketoprofen lebih efektif dibanding ibuprofen dalam mengelola nyeri rheumatoid arthritis pada dosis theurapeutik

No.	Judul Jurnal, Penulis, Tahun	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
4.	Perbandingan Efektivitas Ketorolac, Deksketoprofen, dan Parasetamol Dalam Mengurangi Rasa Nyeri Dengan Menggunakan Penilaian Visual Analogue Scale (VAS) pada Pasien Pasca Pembedahan Ortopedi Ekstremitas Inferior di RSUD Nganjuk, Jawa Timur, Indonesia. ²³	Penelitian eksperimental potong-lintang ini dilakukan terhadap 15 pasien pasca bedah ekstremitas inferior di RSUD Nganjuk pada periode Mei 2015 – Juni 2015. Data tentang efektivitas ketorolac, deksketoprofen, dan parasetamol dalam mengurangi rasa nyeri melalui penilaian VAS, dianalisis dengan SPSS versi 20 untuk Windows.	Terdapat penurunan rerata nilai VAS antara pemeriksaan II (24 jam) dan I (8 jam) baik pada kelompok yang mendapatkan injeksi ketorolac 30 mg/ml ($3,80 \pm 0,44$), deksketoprofen 50 mg/2 ml ($3,00 \pm 1,00$) dan parasetamol 1000 mg/100 ml ($2,40 \pm 5,40$)
5.	Perbandingan Preemptive Analgesia Kombinasi Ibuprofen 75 Miligram dan Parasetamol 250 Miligram per Oral dengan Parasetamol 1 Gram per Oral terhadap Lama Analgesik Pascabedah Odontektomi. ²⁴	Penelitian eksperimental dengan RCT <i>doube blind</i> terhadap 26 subjek penelitian yang menjalani odontektomi di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung pada bulan Juli–Oktober 2019. Subjek dibagi menjadi kelompok P (Parasetamol) dan kelompok K (Kombinasi). Data hasil penelitian diuji secara statistik menggunakan Uji Mann-Whitney.	Kombinasi preemptif analgesia ibuprofen dan parasetamol per oral memiliki efek analgesik yang lebih lama dibanding dengan parasetamol per oral pada pascabedah odontektomi.

Peneliti tertarik untuk mengambil judul **”Perbandingan antara Steroid, NSAID, dan Kombinasi Steroid NSAID terhadap Tingkat Analgesia dan Inflamasi pada Pasien Pasca Kolesistektomi”**. Hal yang membedakan dengan peneliti sebelumnya adalah terletak pada jenis NSAID dan steroid yang diteliti, tempat dan waktu penelitian, serta variabel tingkat analgesia (NRS) dan tingkat inflamasi (PGE2, IL-6) yang diteliti.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tingkat Inflamasi

a. Definisi

Inflamasi merupakan suatu proses peradangan yang melibatkan peningkatan angka leukosit dan sejumlah mediator kompleks.²⁰

b. Fase Inflamasi

Inflamasi dimulai dari adanya peningkatan permeabilitas vaskular, infiltrasi leukosit, diikuti dengan pembentukan granuloma dan perbaikan jaringan. Metabolit asam arakidonat, molekul adhesi, sitokin, kemokin, dan faktor pengaktivasi platelet menimbulkan pelepasan sejumlah mediator inflamasi dan menginisiasi kemotaksis. Sejumlah produk mikrobial dan protein host seperti protein komplemen, kinin dan sistem koagulasi mengaktivasi produksi mediator inflamasi.^{21,22}

Sejumlah mediator seperti protein komplemen dan kinin yang berasal dari plasma, histamin, prostaglandin dan sitokin yang berasal dari sel, metabolit asam arakidonat seperti leukotriene (LT), prostaglandin (PG) dan 12-hidroksieicosatetraenoic acid (12-HETE) terlibat secara aktif dalam perkembangan penyakit inflamasi seperti asma, arthritis dan kanker. Prostaglandin merupakan substansi universal yang mengindikasikan dan memodulasi respon jaringan selama inflamasi. Biosintesis prostaglandin menandakan adanya proses patologi dari penyakit Alzheimer, penyakit kardiovaskular, adenoma colon, dan kanker. Baik inflamasi akut maupun kronis terjadi dalam tiga fase.^{20,23}

Inflamasi merupakan hasil dari elemen selular yang teraktivasi dan adanya mediator biokimiawi seperti sitokin (interleukin-1, TNF- α), kinase (p38 kinase, JNK, MAP kinase), faktor transkripsi (NF- κ B) dan matrix metalloproteinase (MMP).^{24,25}

Gambar 2.1. Kaskade Inflamasi²⁶

Mediator turunan lipid (*lipid derived mediator*)

AA (asam arakidonat) adalah kepala precursor eicosanoid dan konstituen dasar pada semua sel tubuh. Aktivasi sejumlah enzim fosfolipase, terutama phospholipase A2 (PLA2) menimbulkan pelepasan AA dari membrane fosfolipid. AA dimetabolisme melalui jalur yang berbeda dan membentuk produk multipel yang teroksigenasi yang disebut eicosanoid. Cyclooxygenase (COX) membentuk prostaglandin (PG) dan tromboksan (prostanoid), sedangkan lipoxygenases (LOX) membentuk leukotrienes (LT) dan lipoxin (LX). Sebagai tambahan, enzim sitokrom P450 menghasilkan asam epoxyeicosatrienoic (EET). Eicosanoid mengatur berbagai proses inflamasi dan homeostasis yang berhubungan

dengan banyak penyakit. Terdapat bukti mengenai aktivitas proinflamasi dari sejumlah mediator turunan lipid. Prostaglandin dihubungkan dengan bronkokonstriksi, sekresi mucus, vasodilatasi dan permeabilitas vaskular. Leukotriene B₄ (LTB₄) dihubungkan dengan aktivasi neutrophil dan pembentukan superoxide. Hal ini meningkatkan produksi interleukin-6 (IL-6) dan menstimulasi transkripsi gen awal dari sitokin lainnya. 5-lipxygenase (5-LOX) penting dalam biosintesis dan LT merupakan mediator kunci dari proses inflamasi dan alergi. Sehingga inhibisi dari 5-LOX menjadi dasar pendekatan terapi dermatitis dan psoriasis. Platelet-activating factor (PAF) dihasilkan dari sejumlah sel inflamasi meliputi makrofag, neutrophil, eosinophil dan sel endothelial yang menyebabkan bronkokonstriksi, aktivasi platelet dan kemotaksis.^{27,28}

Sitokin Proinflamasi

Sitokin mengatur respon imun dan proses inflamasi. Yang termasuk ke dalam kelompok sitokin yaitu Tumor Necrosis Factor (TNF), interferon, interleukin, dan colony stimulatory factor. Sitokin mengatur ekspresi adhesi molekul, pertumbuhan sel, pembelahan sel, apoptosis, produksi immunoglobulin dan kemotaksis di sel target. Stimulasi monosit dan makrofag menghasilkan sitokin proinflamasi seperti tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-1 β , and IL-6. TNF- α terlibat dalam metastasis sel tumor dari rheumatoid arthritis. IL-1 β mengaktivais limfosit dan menyebabkan resorpsi tulang. TNF- α dan IL-1 β mengatur ekspresi molekul adhesi dan juga menangkap leukosit sirkulasi. Sitokin juga menginisiasi kaskade sinyal intraselular dan transkripsi subsekuen.^{29,30}

Mediator vasoaktif

Histamin disimpan di sel mast dan leukosit basophil, lalu didistribusikan dan dilepaskan sebagai mediator proinflamasi. Pelepasan histamin menyebabkan peningkatan permeabilitas setelah trauma jaringan. Histamin menyebabkan kontraksi sel endotel dan menjadi jalan bagi cairan dan protein untuk melewati junction inter endotelial. Histamin juga menyebabkan terjadinya edema dan meningkatkan sekresi asam lambung. Histamin pada konsentrasi yang lebih besar menyebabkan pembengkakan

sel endotel dan adhesi leukosit. Dengan demikian, histamin adalah mediator utama yang menyebabkan perubahan awal pada vaskular selama respon inflamasi. Serotonin, vasoaktif amine lainnya, ditemukan di jaringan intestinal, otak, dan platelet yang menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular dan kontraksi otot polos. Serotonin menyebabkan konstiksi vena dan pada konsentrasi yang lebih tinggi dapat memperlambat aliran kapiler dan menimbulkan stasis. Bradykinin menimbulkan separasi sel endotel, pembentukan gap pada venule post kapiler dan meningkatkan permeabilitas kapiler.^{31,32}

Enzim hidrolisis

Selama terjadinya inflamasi, sekresi enzim proteolysis terjadi akibat stimulasi sel proinflamasi. Elastin merupakan komponen elastik primer dari pembuluh darah, pulmo, dan protein meliputi kolagen, proteoglikan dan immunoglobulin. Pelepasan human leukocyte elastase (HLE) dari stimulasi polymorphonuclear leukocyte (PMNL) menimbulkan terjadinya hidrolisis elastin dan migrasi mediaor proinflamasi endotel.^{31,32}

Reactive Oxygen Species (ROS)

Inflamasi dan stress oksidatif berhubungan dengan patofisiologi sejumlah penyakit. ROS memegang peranan penting pada mekanisme pertahanan selular. ROS dilepaskan dari sel inflamasi yang dihasilkan dari stress oksidatif. ROS dapat menginisiasi jalur sinyal intraselular dan menghasilkan ekspresi gen proinflamasi. Overproduksi radikal dan peroksida mengganggu mekanisme anti-oksidatif endogen dan radikal bebas yang menimbulkan penurunan struktur fungsional yang relevan.^{31,32}

Faktor transkripsi

Nuclear factor-kappa beta (NF- κ B) merupakan kepala regulator baik sistem imun maupun respon inflamasi. NF- κ B mengontrol transkripsi gen yang terlibat dalam apoptosis, adhesi sel, proliferasi, respon stres selular, respon imun, jalur inflamasi dan remodeling jaringan. NF- κ B mengatur transkripsi sitokin inflamasi seperti IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, dan TNF- α . Bersama dengan encoding gen COX-2, iNOS, molekul adhesi sel, reseptor

imun dan reseptor faktor pertumbuhan. Glukokortikoid, contohnya aspirin dosis tinggi dan sulfasalazine menurunkan aktivasi NF- κ B. Sehingga NF- κ B merupakan target terapeutik yang menarik untuk farmakoterapi inflamasi.^{30,31}

Sistem komplemen

Aktivasi kaskade komplemen menghasilkan pembentukan anafilatoksin C3a, C5a, dan *membrane attack complex*. C5a adalah kemotaktan yang menyebabkan peningkatan produksi antibodi, sintesis dan pelepasan sitokin, PG, leukotriene, dan stress oksidatif. Hal ini juga menimbulkan pelepasan sel inflamasi seperti neutrophil, eosinophil, monosit dan limfosit T. C5a menjadi bukti aktivitas biologis yang menginisiasi kaskade inflamasi.³²

c. Biomarker Inflamasi

Berikut ini adalah biomarker inflamasi yang dapat digunakan:

- 1) Sitokin: IL1 β , IL-6, IL-8, IF γ , TNF- α , yang dapat diambil dari plasma, serum, atau mRNA di jaringan. Sitokin stabil selama 3 siklus beku-cair yang dilaporkan untuk IL-6, IL-10, IFN γ , dan IL-2. Marker stabil selama 1 tahun pada -80°C (IL-1 β , IF γ , IL-6, TNF- α). Sitokin dapat diukur dengan metode ELISA, *multiplex bead array assays*, PCR untuk mRNA.³³

Sitokin pro-inflamasi IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IFN γ dan TNF α dilepaskan pada awal reaksi inflamasi. Interleukin-6 (IL-6) juga dianggap sebagai sitokin yang memainkan peran utama dalam kondisi kronis inflamasi. IL-6 diproduksi oleh monosit, sel endotel dan fibroblast, serta terdapat dalam sel mesangial, keratinosit dan limfosit T dan B. IL-6 adalah protein glikosilasi kDa 21–28 dengan struktur empat heliks. Sitokin ini tidak hanya terlibat dalam inflamasi dan infeksi, tetapi juga dalam proses homeostasis. Seperti dalam beberapa sistem homeostasis, ada keseimbangan antara promotor dan inhibitor. Aktivitas stimulasi IL-6 dimediasi oleh reseptor IL-6, yang terdiri dari dua subunit, IL-6R dan gp130. IL-6 memiliki efek yang signifikan pada imunoglobulin melalui sel B secara langsung atau melalui sifat

pembantu sel T CD4⁺.³⁴

IL-6 sebagai marker infeksi, memiliki sensitivitas sebesar 57,5% dan spesifisitas sebesar 83,6%. Sedangkan CRP memiliki sensitivitas 65,6% dan spesifisitas 75,4%, jumlah leukosit memiliki sensitivitas 16,7% dan spesifisitas 94,9% terhadap infeksi.³⁵

Penelitian menunjukkan bahwa IL-6 mempunyai nilai diagnostik terbaik diikuti dengan PCT (procalcitonin) dan CRP pada kasus urosepsis. IL-6 dapat dijadikan biomarker diagnostik urosepsis, dengan sensitivitas 95,8% dan spesifisitas 83,3%. Sedangkan procalcitonin memiliki sensitivitas 75% dan spesifisitas 83,3%, CRP memiliki sensitivitas 70,8% dan spesifisitas 58,3% untuk diagnostic urosepsis.³⁶

- 2) Hitung leukosit, limfosit, eosinofil, monosit, basophil, NLR (neutrophil lymphocyte ratio), LMR (lymphocyte monocyte ratio). Pengukuran harus selesai dalam 3 jam, dengan sampel *fresh whole blood*. Apabila sampel dibekukan selama 15 hari pada suhu -70°C akan menyebabkan perubahan jumlah sel.³³
- 3) CRP, diukur menggunakan sampel darah. Marker dapat bertahan sampai 11 tahun pada suhu -80°C . Teknik pengukuran dengan ELISA atau pengukuran mRNA.³³
- 4) PGE₂, yang dapat diukur dengan sampel serum atau plasma, dengan teknik ELISA. Marker tidak dapat bertahan lama meskipun pada suhu -80°C .³³ Prostaglandin E₂ (PGE₂) diproduksi secara melimpah di dalam tubuh. PGE₂ terlibat dalam tanda-tanda inflamasi yaitu kemerahan, nyeri dan pembengkakan. Secara fisiologis, PGE₂ adalah mediator penting dari respon imun, tekanan darah dan fungsi usus. PGE₂ memiliki efek kontras pada neuroinflamasi. PGE₂ meningkatkan transmisi nyeri, tetapi juga membatasi sitokin dan sintesis prostaglandin melalui aktivasi EP₂. PGE₂ disintesis dari PGH₂ oleh cPGES atau mPGES-1. Sintesis PGE terlokalisir dengan COX-1 di retikulum endoplasma. PGE₂ yang berikatan dengan reseptor sel dapat memodulasi makrofag, sel dendritik dan limfosit T dan B di tempat inflamasi.³⁴ PGE₂ memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang baik

dalam diagnostik infeksi traktus urinarius. Sensitivitas dari PGE2 sebesar 91,3% dan spesifisitas PGE2 sebesar 87%.³⁷

2.2. Tingkat Analgesia

a. Definisi

Nyeri bukan hanya suatu modalitas sensorik melainkan juga sebuah pengalaman. Menurut *The International Association for the Study of Pain*, nyeri adalah suatu pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan disebabkan oleh kerusakan jaringan yang aktual atau potensial, atau dideskripsikan sebagai sebuah kerusakan.³⁸

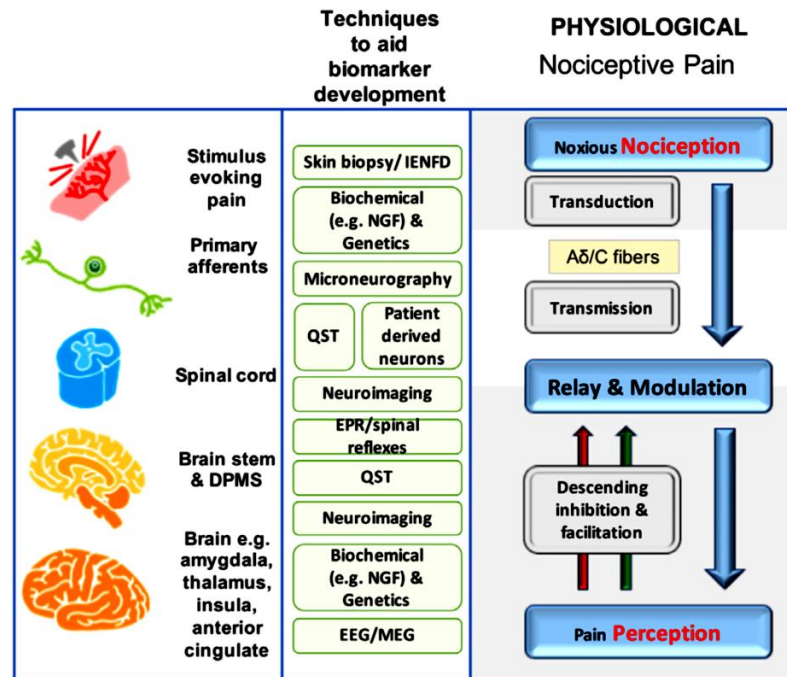
b. Mekanisme Nyeri

Proses terjadinya nyeri melibatkan nosiseptor A δ dan C-fiber dalam transduksi input dari perifer ke lamina superfisial dorsal horn dari medulla spinalis untuk dimodulasi. Dari medulla spinalis, sinyal dikirim ke batang otak dan otak untuk persepsi nyeri. Di sini konteks sensorik dan emosional dan pembelajaran diaplikasikan untuk menginterpretasi dan membantu menghindari stimulus. Nyeri kronik utama dan proses yang dipercaya menyebabkan terjadinya nyeri kronik pada individu yang rentan digambarkan dalam warna merah.³⁹

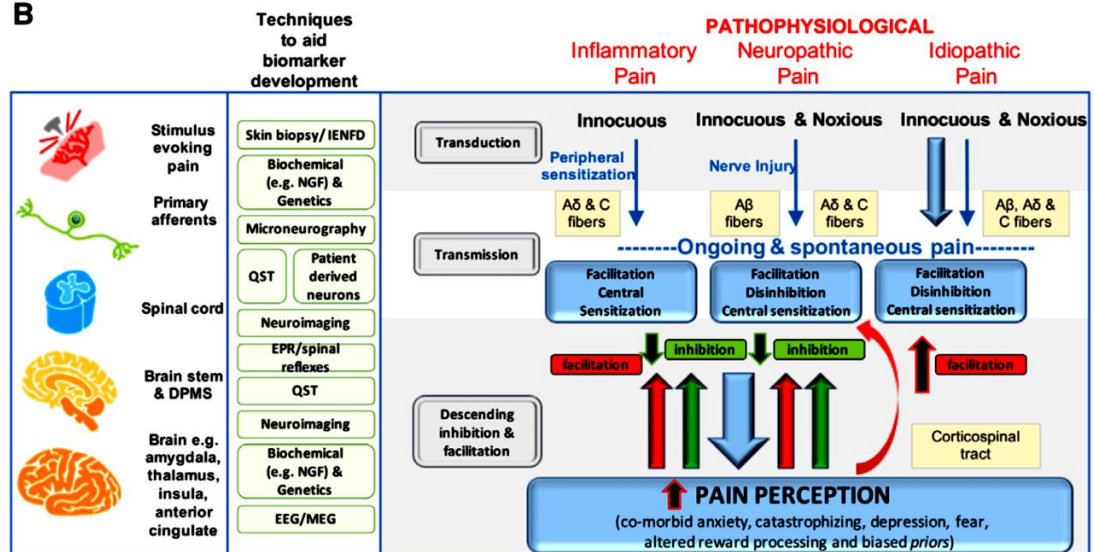
Selama inflamasi, stimulus (misalnya sel imun yang teraktifasi atau insisi kulit) yang timbul, melibatkan terjadinya sensitisasi perifer (PS) yang ditandai dengan eritema dan kelembutan terhadap stimulus tidak berbahaya, seperti panas. Sensitisasi perifer akan hilang bila patologi perifer membaik. Stimulus yang mengaktifasi nosiseptor yang berbahaya, berulang, dan berkelanjutan (misalnya trauma saraf) akan menginduksi proses sensitisasi sentral (CS) di dorsal horn dari medulla spinalis. Pada awalnya sensitisasi sentral ini bersifat protektif dan memungkinkan manusia untuk menghindari trauma di masa mendatang untuk meningkatkan kewaspadaan terhadap sekitarnya, akan tetapi pada poin tertentu, sensitisasi sentral ini berubah menjadi patologis. Sensitisasi sentral menghasilkan nyeri pada jaringan non inflamasi dengan memilih input baru (misalnya serabut A β), sehingga nyeri mekanik merupakan tipikal CS dan nyeri panas lebih tipikal untuk sensitisasi perifer.³⁸

Studi terbaru menunjukkan bahwa subset of corticospinal neurons (CSNs) berasal dari korteks somatosensori primer dan sekunder dan secara langsung menginervasi dorsal horn spinal melalui akson CST yang secara langsung dapat memodulasi proses sensorik taktil normal dan patologis di medulla spinalis. Proses fasilitasi dan inhibisi descending merupakan proses yang terjadi akibat area yang berbeda di otak dan batang otak menghambat atau mengaktivasi input nosiseptif ke medulla spinalis. Efek dapat terlihat pada sensasi mekanik dan panas dalam bentuk yang berbeda pada nyeri kronik, dan ketidakseimbangan pada sistem ini (inhibisi lebih rendah, fasilitasi lebih tinggi) adalah kunci mekanisme dan perubahan neurokimia, struktur dan aktivitas fungsional. Warna hijau menggambarkan metodologi terbaru yang digunakan untuk biomarker pada level tertentu nosiseptif dan proses nyeri yang diaplikasikan ke nyeri akut dan kronik.^{38,39}

A



B

Gambar 2.2. Mekanisme Nyeri Akut dan Kronik³⁹

c. Penilaian Nyeri

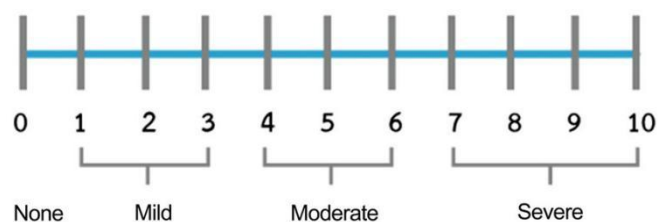
Terdapat empat alat *Unidimensional Pain Rating Scale* (UPRS) utama yang digunakan dalam praktek klinis untuk menilai nyeri secara objektif terdiri dari *Numeric Rating Scale* (NRS), Skala Verbal Deskriptor (VDS), Skala Visual Analog (VAS), dan *Faces Pain Scale* (FPS). Masing-masing dari skala ini adalah ukuran yang valid dan dapat diandalkan untuk

intensitas nyeri. *The Iowa Pain Thermometer* (IPT) adalah salah satu alat UPRS digunakan dalam praktek klinis.⁴⁰

Skala tingkat nyeri unidimensional digunakan terutama untuk penilaian cepat dan kuantifikasi objektif. Alat ini meminta pasien untuk melaporkan sifat nyeri mereka berdasarkan pengalaman nyeri yang dirasakan pasien. Alat ini digunakan untuk menilai nyeri dengan penyebab yang jelas seperti pasca operasi dan trauma akut tetapi mungkin penilaiannya lebih rumit jika terjadi komplikasi sindrom nyeri.⁴¹

1) *Numeric Rating Scale* (NRS)

NRS adalah skala sederhana yang digunakan secara linier dan umumnya digunakan untuk mengukur intensitas nyeri dalam praktek klinis. NRS khas menggunakan skala 11 poin dimana titik akhirnya mewakili nyeri yang paling ekstrim. NRS ditandai dengan garis angka nol sampai sepuluh dengan interval yang sama dimana 0 menunjukkan tidak ada nyeri, 5 menunjukkan nyeri sedang, dan 10 menunjukkan nyeri berat.⁴¹



Gambar 2.3. Penilaian Skor Nyeri dengan NRS⁴¹

NRS biasanya dijelaskan kepada pasien secara verbal, namun dapat disajikan secara visual. Ketika disajikan secara visual, NRS dapat ditampilkan dalam orientasi horizontal atau vertikal. Alat ini telah menunjukkan sensitivitas terhadap pengobatan dalam intensitas nyeri dan berguna untuk membedakan intensitas nyeri saat istirahat dan selama beraktivitas. NRS dapat digunakan untuk penelitian analgesik yang sesuai untuk penilaian nyeri secara klinis. Bukti mendukung validitas dan kemampuan dari alat NRS dapat digunakan pada pasien dewasa dan tua. Penilaian nyeri terhadap pasien dengan gangguan kognitif ringan dan pada lansia mungkin lebih baik

menggunakan NRS yang mencakup angka yang lebih besar dan kata isyarat.⁴¹

2) Skala Penilaian Verbal / *Verbal Rating Scale* (VRS)

VRS merupakan alat untuk menilai intensitas nyeri yang digunakan dalam praktek klinis. VRS adalah skala ordinal, biasanya digambarkan menggunakan 4-6 kata sifat untuk menggambarkan peningkatan tingkat intensitas nyeri. Umumnya menggunakan kata-kata umum seperti tidak nyeri (*no pain*) pada ujung kiri akhir skala, kemudian diikuti dengan nyeri ringan, nyeri sedang (tidak menyenangkan), nyeri berat (menyedihkan), nyeri sangat berat (mengerikan), dan nyeri paling berat (menyiksa). Nyeri yang tak terbayangkan pada ujung kanan akhir skala. Kegunaan skala ini, pasien diminta untuk memilih kata yang menggambarkan tingkat nyeri yang dirasakan.⁴¹

VRS terdiri dari empat intensitas nyeri yang menggambarkan nyeri seperti tidak nyeri, nyeri ringan, nyeri sedang, nyeri berat, setiap kata yang terkait dengan skor jumlah semakin tinggi (0, 1, 2 dan 3). Pasien diminta untuk menunjuk nomor berapa yang menggambarkan rasa tidak menyenangkannya. Skala rating verbal dapat dibaca oleh pasien atau diucapkan keras oleh pemeriksa, diikuti oleh jawaban pasien. Metode ini mudah dipahami oleh pasien dengan gangguan nonkognitif dan cepat dilakukan, namun alat ini tidak memiliki akurasi dan sensitivitas.⁴¹

3) Skala Visual analog / *Visual Analog Scale* (VAS)

VAS adalah alat pengukuran intensitas nyeri efisien yang telah digunakan secara luas dalam penelitian dan pengaturan klinis. Umumnya VAS merupakan alat dengan garis 10 cm, orientasi biasanya disajikan secara horizontal, tapi mungkin bisa disajikan secara vertikal, pada akhir poin dengan kata tidak nyeri sampai pada nyeri paling hebat yang tidak terbayangkan. Pasien diinstruksikan untuk menandai baris dengan pensil bergaris miring pada titik yang sesuai dengan tingkat intensitas nyeri yang dirasakannya sekarang.

Beberapa VAS yang diproduksi seperti slide mistar, dimana gerakan garis tersebut diposisikan oleh pasien sepanjang garis 100 mm itu. Pasien memberi tanda sepanjang dari garis akhir diidentifikasi sebagai tidak nyeri kemudian diukur oleh pemeriksa dan dicatat pada lembar penilaian dalam millimeter.^{41,42}

Alat ini sebaiknya disajikan dengan isyarat verbal yang minimal dan tidak ada jari yang menunjuk oleh pemeriksa. Alat ini harus diperkenalkan dengan pernyataan standar yang tepat : “tolong tandai garis yang sesuai dengan intensitas nyeri yang anda alami saat ini”. Idealnya, baris sebaiknya ditandai pada nyeri saat istirahat dan nyeri selama bergerak. Tidak adanya isyarat deskriptor dan garis spidol dengan VAS diyakini bisa memberikan validitas ilmiah yang lebih besar, tetapi dapat membingungkan pada pasien yang lebih muda dan lansia. Untuk meminimalkan kebingungan, pasien sebaiknya dijelaskan sebelum operasi tentang arti dari poin garis dan bagaimana cara untuk menandainya.⁴²

Meskipun VAS mudah dijalankan dapat lebih memakan waktu karena lokasi yang telah ditandai pensil perlu diukur, skala ini memiliki tingkat sensitivitas yang tinggi karena sedikit perubahan dalam intensitas nyeri dapat dideteksi. Bila dibandingkan dengan VRS, skor sekitar 30 mm dari 100 mm, VAS berarti nyeri yang dialami adalah nyeri sedang, dan skor dari 54 mm atau lebih berarti nyeri berat.⁴²

4) *Faces Pain Scale (FPS)*

Secara historis, FPS yang terdiri dari serangkaian enam sampai sampai tujuh wajah yang dimulai dari wajah tersenyum bahagia sampai sedih berlinang air mata digunakan untuk menilai nyeri pada pasien pediatrik. Beberapa versi dari FPS telah digunakan dipraktek klinis. FPS dimaksudkan untuk mengukur bagaimana tingkat nyeri pasien yang mereka rasakan. Setiap tampilan ekspresi wajah menunjukkan hubungan dengan nyeri yang dirasakan, termasuk alis turun kebawah, bibir diketatkan/pipi dinaikkan, kerutan hidung/bibir

dinaikkan, dan mata tertutup. Tingkatan skala menurut Wong-Baker FACES merupakan alat pengukuran intensitas nyeri yang diakui dan umumnya digunakan dalam pasien pediatrik.⁴¹

Versi paling terbaru dari FPS adalah *Faces Pain Scale-Revised* (FPS-R). FPS-R menampilkan gambar enam wajah bergaris disajikan dalam orientasi horizontal. Pasien diinstruksikan untuk menunjuk ke wajah yang paling mencerminkan intensitas nyeri yang mereka rasakan. Ekspresi wajah diwakili oleh FPS-R tampak kurang kekanak-kanakan dibandingkan dengan FPS lain. Tidak adanya air mata menghindari bias budaya tentang ekspresi rasa nyeri. Tingkat tidak nyeri diwakili oleh wajah netral bahkan wajah gembira yang ada pada ujung kiri skala. Ekspresi wajah menunjukkan lebih nyeri jika skala digeser ke kanan, dan wajah yang berada pada ujung sebelah kanan adalah nyeri hebat.⁴⁰

Meskipun FPS dirancang untuk digunakan terhadap pasien pediatrik, penelitian yang terbaru telah dievaluasi untuk digunakan pada pasien dewasa khususnya pada pasien dengan gangguan nonverbal, gangguan kognitif, beberapa diantaranya pasien dengan gangguan kognitif yang berat, para penyedia layanan kesehatan membutuhkan ekspresi wajah yang sesuai dengan intensitas nyeri yang dirasakan pasien. FPS juga berguna untuk penilaian pasien dengan hambatan Bahasa.⁴⁰



Gambar 2.4. *Face Pain Scale*⁴⁰

5) *Iowa Pain Thermometer* (IPT)

IPT adalah diagram dari sebuah thermometer yang diakui dengan baik mencerminkan tingkatan deskriptor intensitas nyeri termasuk tidak nyeri, sedikit nyeri, nyeri sedang, nyeri berat, nyeri sangat berat, dan nyeri dibayangkan. Pasien diminta untuk menandai

disamping kata yang paling mewakili intensitas atau beratnya nyeri yang mereka rasakan. Isyarat yang terkait dengan skala termasuk fakta bahwa ketidaknyamanan yang berhubungan dengan peningkatan analog dengan intensitas ketidaknyamanan yang berhubungan dengan peningkatan temperatur yang ditampilkan pada thermometer. Alat ini adalah skala yang digunakan secara deskriptif lisan pada pasien dewasa.⁴⁰

d. Biomarker Nyeri

Penilaian nyeri merupakan proses pendekatan individu secara naratif atau berdasarkan kebenaran, dan biomarker nyeri dapat membantu meningkatkan upaya tersebut. Sebagai tambahan untuk menggambarkan intensitas nyeri, biomarker dapat mengidentifikasi faktor yang memprediksi outcome pengobatan.⁴³

Biomarker nyeri kategori proteomik terdiri atas biomarker primer dan sekunder. Biomarker primer yaitu *C-reactive protein*, glikoprotein 130, $\text{TNF-}\alpha$, IL-6, IL-12. Biomarker sekunder yaitu interferon gamma, IL-17, IL-1 β , *heparin-binding epidermal growth factor*, monocyte chemoattractant protein-1, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, adiponectin, *nerve growth factor*, *leptin*, *brain derived neurotrophic factor*. Biomarker nyeri kategori genetik yaitu *Catechol-O-methyltransferase haplotype* (rs4680), Mu-opioid receptor (rs1799971), *ATP-binding cassette subfamily B1* (rs1045642), *Brain-derived neurotrophic factor* (rs6265, rs1491850).⁴⁴

Berbagai model nyeri patologis menunjukkan peningkatan kadar IL-6, IL-6R, dan gp130 di medulla spinalis dan dorsal root ganglia (DRG). Sebagai tambahan, IL-6 dapat menyebabkan allodynia atau hyperalgesia thermal dan injeksi intrathecal anti-IL-6 neutralizing antibody meringankan nyeri. IL-6 berperan dalam sensitisasi nosiseptor dan sensitisasi sentral. Penelitian menunjukkan peranan penting dari IL-6 dalam nyeri patologis yang disebabkan kanker tulang, trauma saraf perifer, trauma medulla spinalis dan neuropati perifer, sehingga IL-6 atau reseptornya menjadi target dalam manajemen nyeri patologis.⁴⁴

2.3. NSAID

a. Definisi

Non-steroid anti-inflammatory drug (NSAID) merupakan obat analgesik yang dikonsumsi secara luas untuk meringankan nyeri, sebagai antipiretik untuk mengurangi demam, dan pengobatan antiinflamasi.⁴⁶

b. Jenis-jenis NSAID

NSAID menghambat biosintesis prostaglandin dengan mencegah asam arakidonat berikatan dengan tempat aktif enzim cyclooxygenase (COX). Enzim COX terdapat dalam dua isoform yaitu COX-1 dan COX-2. Enzim COX-1 mengekspresikan dan mengkatalisa produksi prostaglandin yang terlibat dalam sejumlah fungsi fisiologis, termasuk memelihara fungsi normal renal, proteksi mukosa di traktus gastrointestinal dan produksi proagregasi trombosit A2 di platelet. Ekspresi COX-2 dapat diinduksi oleh mediator inflamasi di banyak jaringan dan berperan dalam proses terjadinya nyeri, inflamasi dan demam. Terdapat spekulasi tentang keberadaan isoform ketiga, COX-3, yang dapat menjelaskan mekanisme kerja dari acetaminophen, inhibitor lemah terhadap COX-1 dan COX-2.^{47,48}

Bukti menunjukkan bahwa blokade perifer dari sintesis prostaglandin dan inhibisi sentral dari COX-2 memegang peranan penting dalam modulasi nosiseptif. Inhibitor selektif COX-2 (dikenal dengan coxib) memiliki toksisitas gastrointestinal yang lebih rendah dibanding NSAID nonselektif. Namun demikian, risiko kardiovaskular meningkat seiring dengan penggunaan NSAID selektif COX-2. Celecoxib merupakan inhibitor selektif COX-2 yang tersedia dalam penggunaan klinis. Inhibitor selektif COX-2 harus hati-hati pada pasien dengan penyakit kardiovaskular.

^{47,48}

Berikut ini adalah jenis-jenis NSAID :

Generic Name (Trade Name)	Dose ^a		Pharmacokinetics	
	Available Dosages (mg)	Common Dosing Intervals	Drug Metabolism	Elimination Half-Life (h)
Naproxen (Naprosyn) (Naprelan)	250 375 500	BID QD	Conjugation, oxidation	12–15
Oxaprozin (Daypro)	375 500			
Salicylate	600	QD-BID	Oxidation, conjugation	50–60
Aspirin	81	QD	Hydrolysis, conjugation, glucuronidation	0.25–0.5
(Ecotrin, Ascriptin)	325	BID-QID		
Choline magnesium	500	BID-TID		
Trisalicylate (Triltsate)	500 750 1000		Conjugation	2–12
Cyclooxygenase-2 Agents				
Coxib Group				
Celecoxib (Celebrex)	100 200	QD-BID	Conjugation	11–16
Nonselective NSAIDs				
Acetic Acid Group				
Diclofenac DR (Voltaren)	25 50	BID-TID QD-BID	Oxidation	1–2
Diclofenac XR (Voltaren XR)	75 100			
Etodolac (Lodine)	200 300	BID-TID QD	Oxidation, conjugation	7
Etodolac XL (Lodine XL)	400 500 600			
Ketorolac IM, IV injection (generic)	30	QD-QID	Conjugation	2.5–8.5
Indomethacin (Indocin)	25 50	BID-TID QD-BID	Oxidation, conjugation	4.5–6
Indomethacin SR (Indocin SR)	75			
Nabumetone (Relafen)	500 750	QD-BID	Oxidation	22–30
Sulindac (Clinoril)	150 200	BID	Oxidation, reduction	16
Tolmetin (Tolectin)	400 600	TID	Conjugation	5
Oxicam Group				
Meloxicam (Mobic)	7.5 15	QD	Oxidation	13–20
Piroxicam (Feldene)	10 20	QD	Oxidation	30–86
Propionic Acid Group				
Fenoprofen (Nalfon)	200 300	TID-QID	Glucuronidation	3
Flurbiprofen (Ocufer)	50 100	BID-QID	Oxidation	3–6
Ibuprofen (Motrin)	400 600 800	TID-QID	Oxidation	2–2.5
Ketoprofen	50 75	TID-QID QD	Conjugation	2–4 3–7
Ketoprofen CR	100 150 200			

Tabel 2.1. Jenis-jenis NSAID⁵⁰

Ibuprofen merupakan salah satu jenis NSAID yang telah dikenal luas. Ibuprofen oral telah diterima di USA selama lebih dari 40 tahun. Ibuprofen intravena pertama kali diterima pada tahun 2009 dalam manajemen nyeri ringan sampai moderate, moderate hingga berat dengan kombinasi opioid, dan mengurangi demam pada dewasa. Hanya NSAID intravena yang diterima sebagai pengobatan demam di USA. Sejak tahun 2002, keamanan dan efektivitas ibuprofen intravena telah diinvestigasi dalam penelitian klinis, dan uji fase II-IV. Terdapat dua jenis NSAID intravena lainnya yang tersedia di pasar US yaitu ketorolac tromethamine injeksi ("ketorolac", Toradol, Pfizer Inc., New York, NY, USA) dan diclofenac sodium injeksi ("diclofenac", Dyloject™, Hospira Inc., Lake Forest, IL, USA).⁴⁸

Ibuprofen diabsorpsi secara tinggi setelah pemberian peroral atau intravena. Ekskresi terutama melalui urin, sebagai glukoro konjugasi obat yang tidak terurai. Pada studi farmakokinetik tidak ada akumulasi obat. Memiliki ikatan protein plasma yang tinggi (90%) dengan obat lain, dengan nilai volume distribusi rata-rata dibawah 0,25 l/kg. Ibuprofen adalah dasarnya equipotent dalam menghambat COX-2 dan COX-1. Waktu untuk mencapai konsentrasi puncak (Tmax) adalah 0,42 – 1,25 jam. Waktu paruh berkisar 2,2 – 2,3 jam, durasi 6 jam. Jalur eliminasi utama untuk ibuprofen adalah konjugasi glukoronida diikuti dengan ekskresi obat melalui ginjal.⁴⁹

c. Indikasi NSAID

Indikasi pemberian NSAID yaitu digunakan untuk antipiretik, antiinflamasi, dan agen analgesik. Efek inilah yang membuat NSAID bermanfaat untuk mengobati nyeri otot, dismenorea, arthritis, pireksia, goat, migrain dan agen opioid-sparing pada kasus trauma akut tertentu.⁵⁰

d. Kontraindikasi NSAID

Kontraindikasi pemberian NSAID yaitu adanya reaksi hipersensitivitas pada pasien, kehamilan trimester ketiga, dan pasien yang menjalani operasi *coronary artery bypass graft*.⁵⁰

e. Interaksi Obat

Interaksi obat dengan NSAID diakibatkan oleh interaksi farmakodinamik atau farmakokinetik. NSAID nonselektif mempengaruhi agen antiplatelet melalui inhibisi agregasi platelet. Akibatnya risiko terjadinya perdarahan akan semakin meningkat pada penggunaan NSAID dan agen platelet lainnya. Pemberian digoksin dan NSAID secara bersamaan dapat menurunkan *renal clearance* dari digoksin, meningkatkan konsentrasi obat di dalam plasma, dan meningkatkan risiko toksisitas digoksin. NSAID dapat berinteraksi dengan agen antikonvulsan seperti fenitoin dan asam valproate dengan mengganti tempat ikatan protein, sehingga konsentrasi obat bebas semakin meningkat. Kombinasi kortikosteroid dan aspirin dapat meningkatkan *renal clearance* dari salisilat dan secara signifikan mengurangi konsentrasi salisilat dalam plasma.⁵⁰

2.4. Steroid

a. Definisi

Steroid merupakan obat yang telah digunakan secara luas untuk mengurangi inflamasi dan kerusakan jaringan. Kerja antiinflamasi menyebabkan berkurangnya produksi berbagai mediator inflamasi yang memegang peranan penting dalam memelihara persepsi nyeri.⁵¹

b. Jenis-jenis Steroid

Berikut ini adalah jenis-jenis kortikosteroid :

Jenis kortikosteroid	Potensi antiinflamasi	Durasi kerja (jam)	Cara pemberian
Cortisol	1	8 – 12	Oral, topikal, iv, im
Cortisone	0,8	8 – 36	Oral, topikal, iv, im
Prednisolone	4	12 – 36	Oral, topikal, iv, im
Prednisone	4	12 – 36	Oral
Metilprednisolone	5	12 – 36	Oral, topikal, iv, im, epidural
Betamethasone	25	36 – 54	Oral, topikal, iv, im
Deksametason	25	36 – 54	Oral, topikal, iv, im
Triamsinolone	5	12 – 36	Oral, topikal, iv, im, epidural
Fludrocortisone	10	26	Oral, topikal, iv, im

Tabel 2.2. Jenis-jenis Kortikosteroid⁵¹

Inhibisi fosfolipase A2 diinduksi oleh aktivasi reseptor glukokortikoid. Glukokortikoid memiliki karakteristik antiinflamasi paling kuat dibanding semua steroid. Glukokortikoid mempengaruhi sintesis sitokin dan menghambat sintesis IL-6, dan mempengaruhi kadar CRP. Kortikosteroid merupakan subkelompok yang dikenal sebagai adrenokortikoid yang secara alami disekresi oleh kelenjar adrenal. Mineralkortikoid merupakan hormon steroid kortikal adrenal yang memiliki efek yang lebih besar terhadap keseimbangan cairan dan elektrolit. Hormon endogen utama yaitu aldosterone. Berbagai jenis steroid memiliki durasi kerja dan aktivitas relatif terhadap kortikosteroid dan mineralkortikoid. Kortikosteroid dibagi menjadi tiga kelompok yaitu kerja singkat, intermediat dan panjang. Kortikosteroid yang bersifat *short acting* dan *long acting* menyebabkan inhibisi yang lebih rendah terhadap aksis hipotalamus-pituitari-adrenal.⁵¹

Salah satu jenis steroid yang digunakan secara luas yaitu deksametason. Deksametason sering digunakan sebagai analgesia postoperatif di samping NSAID dan juga sebagai bagian dari konsep multimodal analgesia postoperatif. Efektivitas glukokortikoid seperti deksametason dalam mengurangi nyeri postoperatif telah diteliti selama beberapa tahun. Penelitian menunjukkan bahwa pemberian dosis tunggal deksametason sebagai analgesia, secara signifikan dapat mengurangi intensitas nyeri, kebutuhan opioid, dan mengurangi lamanya perawatan di PACU (*Postoperative Anesthesia Care Unit*).⁵¹

Deksametason adalah hormon glukokortikoid sintetis yang dapat menekan mediator proinflamasi. Bila diberikan dalam dosis farmakologis, deksametason dapat mengurangi respon neuroendokrin yang bisa menurunkan sekresi kortisol oleh sel adrenal. Deksametason menghambat akumulasi makrofag dan neutrophil pada tempat inflamasi dan menghambat produksi mediator inflamasi terutama prostaglandin. Efek deksametason dalam menurunkan pembentukan mediator inflamasi dapat mempengaruhi penurunan sensitisasi perifer sehingga menurunkan sensitisasi *high threshold nociceptor* dan mengurangi peningkatan *silent*

nociceptor. Perubahan ini dapat mengurangi pembentukan impuls dalam proses transduksi yang akan dikirim ke dorsal horn medulla spinalis, yang akan mengurangi kebutuhan opioid yang dibutuhkan dalam proses modulasi.⁵¹

Deksametason diabsorpsi oleh tubuh dengan waktu rata-rata untuk mencapai konsentrasi puncak (Tmax) adalah 1 jam (rentang 0,5 - 4 jam). Distribusi dari deksametason yaitu sekitar 77% terikat protein plasma. Waktu paruh terminal rata-rata yaitu 4 jam (18%), Metabolisme deksametason terjadi di hepar oleh CYP3A4. Sebanyak kurang dari 10% diekskresikan dalam urine.⁵²

c. Indikasi Steroid

Indikasi pemberian steroid yaitu :

- 1) Alergi dan pulmonologi: eksaserbasi asma, eksaserbasi PPOK, anafilaksis, urtikaria dan angioedema, rhinitis, sarcoidosis.
- 2) Dermatologi: dermatitis kontak, pemphigus vulgaris.
- 3) Endokrinologi: insufisiensi adrenal, hiperplasia adrenal kongenital.
- 4) Gastroenterologi: *inflammatory bowel disease*, hepatitis autoimun.
- 5) Hematologi: anemia hemolitik, leukemia, limfoma, ITP (idiopathic thrombocytopenic purpura).
- 6) Rheumatologi: rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), polymyositis, dermatomyositis, polymyalgia rheumatica.
- 7) Ophthalmologi: uveitis, keratokonjungtivitis.⁵¹

d. Kontraindikasi Steroid

Kontraindikasi pemberian steroid yaitu hipersensitivitas, paska diberikan vaksin *live-attenuated*, mengkonsumsi obat immunosupresif, infeksi fungal sistemik, osteoporosis, hiperglikemia tidak terkontrol, glaukoma, hipertensi tidak terkontrol, infeksi varicella, herpes simpleks. Kontraindikasi relatif yaitu ulkus peptikum, CHF (*congestive heart failure*).⁵¹

e. Interaksi Obat

Penelitian menunjukkan bahwa penggunaan NSAID (ibuprofen) dan kortikosteroid dapat menghambat IL-6 dan IL-8, jalur sinyal NF-κB and STAT3, serta mengurangi collagen I, MMP-1 dan MMP-13 secara

signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa kombinasi NSAID dan kortikosteroid dapat mengurangi tingkat inflamasi dan analgesia lebih superior dibanding dengan penggunaan NSAID atau kortikosteroid secara tunggal.⁵¹

2.5. Pengaruh NSAID dan Steroid terhadap Tingkat Inflamasi dan Analgesia

a. Pengaruh NSAID terhadap tingkat inflamasi

Inhibisi terhadap enzim siklooksigenase (COX) yang berperan dalam biosintesis prostaglandin (PG) dan tromboksan (TX) merupakan mekanisme kerja dari NSAID. PG dan TX adalah mediator penting dari demam, nyeri, dan inflamasi. Inflamasi memiliki peran utama dalam patofisiologi berbagai penyakit. NSAID mempengaruhi sintesis mediator inflamasi termasuk PG, peptida yang diturunkan dari kaskade koagulasi, interleukin (IL)-2, IL-6, dan faktor nekrosis tumor (TNF).⁵³

NSAID bertindak dalam banyak peristiwa berbeda di dalam sel. NSAID berpartisipasi dalam respons intraseluler yang dimediasi kalsium, penekanan radikal bebas dan superoksida, penurunan produksi IL-1, dan beberapa regulasi kemotaksis. Metabolisme asam arakidonat yang dihambat oleh NSAID juga mengatur jalur Rho/Rho kinase secara langsung. Sebagai akibatnya, jalur Rho/Rho kinase yang merupakan jalur regulasi kelangsungan hidup, sitoskeleton, dan interaksi aktin-miosin dapat diintervensi dengan NSAID yang dapat menjelaskan lebih banyak mekanisme respon antar sel. NSAID tertentu dapat mengikat bagian peroksisom proliferasi aktivasi reseptor (PPAR) dan reseptor intraseluler lainnya dan mengaktifkannya. Aktivasi PPAR diyakini memoderasi aktivitas antiinflamasi.⁵³

b. Pengaruh Steroid terhadap Tingkat Inflamasi

Steroid memiliki berbagai tingkat potensi dan kerja antiinflamasi. Steroid memodifikasi proses inflamasi pada beberapa tahap termasuk mengurangi konsentrasi, migrasi dan aktivitas leukosit (neutrofil dan makrofag) serta mengurangi degranulasi granulosit dan sel mast, pembentukan fibrin, permeabilitas pembuluh darah dan kemotaksis. Steroid mengurangi respon inflamasi melalui jalur lipo-oksigenase dan

siklooksigenase, dengan menghambat fosfolipase A₂, (yang mengubah fosfolipid membran menjadi asam arakidonat) yang merupakan langkah awal dalam inflamasi, produksi leukotrien, prostaglandin dan tromboksan.⁵³

Kortikosteroid menghambat akumulasi makrofag dan neutrophil dalam proses inflamasi, dan menghambat prostaglandin E₂ (PGE₂) yang dapat menurunkan pembentukan IL-6. PGE₂ dapat menstimulasi sintesis IL-6 melalui aktivasi cAMP dan nuclear factor (NF)- κ B. Mekanisme di atas secara jelas menunjukkan peranan glukokortikoid dalam menekan proses inflamasi dengan menghambat pembentukan sitokin seperti IL-6 proinflamasi.⁵³

Deksametason sebagai glukokortikoid memiliki kemampuan untuk menekan produksi IL-6 melalui mekanisme seperti menembus membran sel dan berikatan dengan reseptor cytoplasmic spesifik yang dapat memicu respon faktor transkripsi NF-modification κ B, NF-AT dan activator protein-1 melalui proses degradasi mRNA sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-2, IL-6, dan IL-8.⁵³

c. Pengaruh NSAID terhadap Tingkat Analgesia

Fungsi nosiseptor perifer sebagai poin inisiasi dari persepsi nyeri. Neuron ini dapat terstimulasi oleh metabolit dari jalur asam arakidonat (AA). Mediator-mediator inflamasi yang dilepaskan selama trauma jaringan, misalnya karena pembedahan, dapat meningkatkan sensitivitas nosiseptor perifer menjadi stimulus nyeri. NSAID menghambat aktivitas enzim COX-1 dan COX-2, membatasi produksi prostaglandin (misalnya, PGD₂, PGE₂, PGF₂ α , PGI₂) dan tromboksan dari AA, tapi tidak dengan metabolit AA di bawahnya seperti leukotrien dan lipoxin.⁵³

Inhibisi produksi prostaglandin dan tromboksan mengeliminasi ligan yang menstimulasi nosiseptor perifer untuk mengenali nyeri dan mengurangi mediator proinflamasi pada luka, atau insisi. NSAID juga menunjukkan efek antinoseptif pada sistem saraf pusat dan efek ini dapat dihasilkan oleh inhibisi COX sentral yang mengurangi produksi

prostaglandin di medulla spinalis dan otak melalui mekanisme independen COX (misalnya, inhibisi G protein receptor). Produksi prostaglandin oleh enzim COX spinal menunjukkan peranan penting dalam inisiasi dan pemeliharaan persepsi nyeri dan menyebabkan hyperalgesia yang bisa dicegah dan dihilangkan dengan pemberian NSAID, termasuk ibuprofen. Hyperalgesia bersifat dependen COX-2 dan dependen terhadap produksi PGE₂. Penelitian menunjukkan bahwa ibuprofen mengaktivasi area otak yang berhubungan dengan modulasi nyeri descending, dan ibuprofen hanya menekan aktivitas sistem saraf sentral pada nyeri inflamasi. Ibuprofen juga dapat mengurangi persepsi nyeri dengan melibatkan aktivasi reseptor NMDA (N-methyl-d-aspartate) spinal termasuk nitric oxide. Hal ini menunjukkan bahwa efek analgesik dari ibuprofen bersifat perifer dan sentral.⁵³

d. Pengaruh Steroid terhadap Tingkat Analgesia

Efek deksametason dalam mengurangi pembentukan mediator inflamasi dihubungkan dengan penurunan sensitisasi perifer pada trauma saraf perifer, selanjutnya mengurangi sensitisasi *high threshold nociceptor* dan mengurangi peningkatan *silent nociceptor*. Perubahan ini akan menurunkan pembentukan impuls selama proses transduksi yang akan dikirim ke dorsal horn di medulla spinalis, sehingga dapat mengurangi kebutuhan opioid selama proses modulasi.¹¹

Deksametason dapat mencegah dan menekan mediator proinflamasi. Apabila diberikan dalam dosis farmakologis dapat mengurangi respon neuroendokrin yang bisa menurunkan sekresi kortisol oleh sel adrenal. Deksametason menghambat akumulasi makrofag dan neutrophil pada tempat inflamasi dan menghambat mediator inflamasi seperti prostaglandin. Pemberian glukokortikoid preoperatif dapat mengurangi nyeri, hipertermia, IL-6 dan PGE yang berperan dalam inflamasi dan mengurangi aktivasi respon aksis HPA.⁵³

Dosis deksametason di atas 0.1 mg/kg sebagai bagian dari multimodal analgesia pada nyeri perioperatif secara efektif dapat mengurangi nyeri postoperatif dan mengurangi kebutuhan opioid

postoperatif. Deksmetason dipertimbangkan sebagai analgesik non opioid yang memiliki *evidence-based* yang baik. Penelitian menunjukkan bahwa pemberian deksametason dapat mengurangi intensitas nyeri postoperatif dibanding dengan kelompok yang hanya menerima opioid PCA (*Patient Controlled Analgesia*).¹¹

e. Pengaruh Kombinasi NSAID dan Steroid terhadap Tingkat Inflamasi dan Tingkat Analgesia

Penelitian Gaus *et al* menunjukkan terdapat perbedaan NRS yang signifikan saat istirahat pada semua waktu pengukuran antara ketiga kelompok. Kelompok B, yang menerima kombinasi ibuprofen 800 mg dan deksametason 10 mg, selalu memiliki nilai terendah yang signifikan ($P < 0,005$) saat istirahat maupun pada pergerakan pada semua waktu pengukuran ($P < 0,005$). Penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik pada kadar IL-6 pada 2 jam pasca operasi dan 24 jam pasca operasi ($P < 0,05$). Kelompok B, yang menerima kombinasi ibuprofen 800 mg dan deksametason 10 mg, selalu memiliki skor terendah dibandingkan dengan kelompok lain (semua $P < 0,05$). Ada perubahan signifikan pada IL-6 pra operasi-24 jam pasca operasi dan IL-6 dua jam pasca operasi-24 jam pasca operasi antara Kelompok A (ibuprofen 400 mg dan deksametason 10 mg iv) dan Kelompok B (ibuprofen 800 mg dan deksametason 10 mg iv) dengan $P < 0,05$.⁵⁸

2.6. Rescue Analgesia

Rescue analgesia adalah pengobatan untuk nyeri akut yang didasarkan pada prinsip-prinsip manajemen nyeri yang ditetapkan. Fentanil telah digunakan dalam anestesiologi sejak tahun 1960. Rute pemberian yang berbeda menjadikan fentanil pilihan yang baik dalam situasi darurat. Onset kerja fentanil kurang dari 60 detik dengan waktu paruh 90 menit dan durasi kerja 30–60 menit. Efek puncaknya adalah 2-5 menit. Untuk sedasi dalam, fentanil diberikan 1-2 mcg/kg intravena. Untuk sedasi sedang, dapat dikombinasi dengan midazolam dan dosisnya dititrasi. Fentanil memberikan efek analgesia pada dosis 1–1,5 mcg/kg. Akan tetapi, dosis ini dapat disesuaikan oleh dokter dengan mempertimbangkan sedasi dan analgesia. Sebagian besar efek samping

fentanil dapat dipulihkan dengan nalokson. Fentanil memiliki efektivitas yang baik dalam mengatasi nyeri akut. Pemberian fentanil dalam dosis yang sesuai memiliki efek yang sebanding dengan morfin, namun dengan onset kerja yang lebih cepat.^{55,56}

Morfin sulfat memiliki onset kerja yang cepat yaitu 1-2 menit dan mencapai puncak aksi dalam 5-15 menit, dengan waktu paruh 1,5-2 jam dan durasi kerja 3-4 jam. Dosis morfin untuk nyeri akut yang berat adalah 0,1 mg/kg dan dosis ini dapat diulang dengan setengah dosis awal setiap 5-15 menit. Efek samping pemberian morfin meliputi hipotensi, bradikardia, kejang, bingung, gatal, ruam, dan depresi pernapasan. Kontraindikasi pemberian morfin yaitu alergi terhadap morfin, asma, obstruksi jalan napas bagian atas, tanda-tanda overdosis seperti kulit dingin, dan depresi pernapasan.^{55,56}