DISERTASI

PERAN ANTI-INFLAMASI STEROID PADA PENGELOLAAN NYERI PASCA BEDAH (KAJIAN PADA EFEK DEXAMETHASONE TERHADAP DINAMIKA SITOKIN PRO- DAN ANTI-INFLAMASI, C-REACTIVE PROTEIN, KORTISOL DAN ANALGESIA PASCA BEDAH TUNGKAI BAWAH)

The Role of Steroid Anti-Inflammatory in Postoperative Pain Management (Focused on Dexamethasone Effects to the Dynamics of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokine, C-Reactive Protein, Cortisol and Analgesia in Lower Limb Surgery)

A. MUH. TAKDIR MUSBA

P0200[illegible]

PROGRAM PASCA SARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2015

PERAN ANTI-INFLAMASI STEROID PADA PENGELOLAAN NYERI PASCA BEDAH (KAJIAN PADA EFEK DEXAMETHASONE TERHADAP DINAMIKA SITOKIN PRO- DAN ANTI-INFLAMASI, C-REACTIVE PROTEIN, KORTISOL DAN ANALGESIA PASCA BEDAH TUNGKAI BAWAH)

The Role of Steroid Anti-Inflammatory in Postoperative Pain Management (Focused on Dexamethasone Effects to the Dynamics of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines, C-Reactive Protein, Cortisol and Postoperative Lower Limb Analgesia)

Disertasi

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai Gelar Doktor

Program Studi Kedokteran

Disusun dan diajukan oleh:

A. MUH. TAKDIR MUSBA

P0200309029

Kepada:

PROGRAM PASCA SARJANA

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2015

Lembar Pengesahan Disertasi

Peran Anti-Inflamasi Steroid pada Pengelolaan Nyeri Pasca Bedah (Kajian pada Efek Dexamethasone terhadap Dinamika Sitokin Pro- dan Anti-Inflamasi, C-Reactive Protein, Kortisol dan Analgesia Pasca Bedah Tungkai Bawah)

Disusun dan diajukan oleh:

A. Muh. Takdir Musba
P0200309029

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Disertasi
Pada tanggal 5 Januari 2015

Menyetujui
Komisi Penasehat,

Prof. dr. A. Husni Tanra, Ph.D
Promotor

Prof. dr. Irawan Yusuf. Ph.D
Ko- Promotor 1

Prof.Dr.dr.Muh. Ramli Ahmad,Sp.An-KAP-KMN
Ko-Promotor 2

Ketua Program Studi S3 Ilmu Kedokteran

Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D. SpMK(K)

Dekan Fakultas Kedokteran

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

Direktur Program Pascasarjana
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. Syamsul Bahri, SH., MS.

PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama	: A. Muh. Takdir Musba
Nomor Pokok	: P0200309029
Program Studi	: S3 Kedokteran

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

Makassar, Januari 2015

Yang menyatakan,

A. Muh. Takdir Musba

TIM PENGUJI

1. Prof. dr. A. Husni Tanra, Ph.D, Sp.An-KIC-KMN (Promotor)
2. Prof. dr. Irawan Yusuf, Ph.D (Ko-Promotor 1)
3. Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-KAP-KMN (Ko-Promotor 2)
4. Prof. Dr. dr. Nancy M. Rehatta, Sp.An-KNA-KMN (Penguji Eksternal)
5. Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, MSC.SpGK (Tim Penguji)
6. Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS (Tim Penguji)
7. Dr. dr. Syafri K. Arif, Sp.An-KIC-KAKV (Tim Penguji)
8. Dr. dr. Ilhamjaya Patellongi, M.Kes. (Tim Penguji)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
TIM PENGUJI	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTA..R TABEL	vii
DAFTAR GRAFIK	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
DAFTAR SINGKATAN	xi
ABSTRAK	xii
ABSTRACT	xiii
BAB I PENDAHULUAN	**1**
A. LATAR BELAKANG	1
B. RUMUSAN MASALAH	7
C. HIPOTESIS	7
D. TUJUAN PENELITIAN	8
E.MANFAAT PENELITIAN	9
BAB II TINJAUAN KEPUSTAKAAN	**10**
A. NYERI PASCABEDAH	10
B. MEKANISME NYERI AKUT PEMBEDAHAN	11
C. SENSITISASI PERIFER	13
D. SENSITISASI SENTRAL	15
E. SITOKIN PADA NYERI DAN INFLAMASI	16
F. KORTISOL PADA NYERI PEMBEDAHAN	28
G. ANALGESIA PASCABEDAH	36
H. PENILAIAN INTENSITAS NYERI	44
BAB III KERANGKA TEORI	**46**
BAB IV KERANGKA KONSEP	**47**
BAB V METODOLOGI PENELITIAN	**48**
A. RANCANGAN PENELITIAN	48
B. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN	48
C. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN	48
D. KRITERIA INKLUSI	48

E. KRITERIA EKSKLUSI 49
F. KRITERIA DROP-OUT 49
G. BESARAN SAMPEL 49
H. CARA PEMILIHAN SAMPEL 50
I. METODE KERJA 50
J. ALUR PENELITIAN 54
K. IJIN PENELITIAN DAN ETHICAL CLEARANCE 55
L. IDENTIFIKASI VARIABEL DAN KLASIFIKASI VARIABEL 55
M. DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF 57
N. PENGOLAHAN DAN ANALISIS DATA 62

BAB VI HASIL PENELITIAN **63**

BAB VII PEMBAHASAN **78**
A. DINAMIKA INFLAMASI 78
B. RESPON NEURO-ENDOKRIN 85
C. ANALGESIA PASCA BEDAH 89

BAB VIII SIMPULAN DAN SARAN **93**
A. SIMPULAN 93
B. SARAN 94

DAFTAR PUSTAKA **95**

LAMPIRAN **104**

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1. Karakteristik sampel pada kedua kelompok 63

Tabel 2. Dinamika kadar CRP pada masing-masing kelompok terhadap nilai basal sebelum pembedahan 64

Tabel 3. Dinamika kadar IL-6 pada masing-masing kelompok terhadap nilai basal sebelum pembedahan 65

Tabel 4. Dinamika kadar IL-10 pada masing-masing kelompok terhadap nilai basal sebelum pembedahan 66

Tabel 5. Dinamika rasio kadar IL6/IL10 pada masing-masing kelompok terhadap nilai basal sebelum pembedahan 68

Tabel 6. Dinamika kadar kortisol pada masing-masing kelompok terhadap nilai basal sebelum pembedahan 69

Tabel 7. Dinamika mean tekanan darah sistolik pada kedua kelompok 71

Tabel 8. Dinamika mean tekanan darah diastolik pada kedua kelompok 71

Tabel 9. Dinamika mean nadi pada kedua kelompok 72

Tabel 10. Dinamika mean frekuensi pernapasan pada kedua kelompok 72

Tabel 11. Nilai NRS istirahat pada kedua kelompok 73

Tabel 12. Dinamika PPT pada kedua kelompok 74

Tabel 13. Dinamika kebutuhan morfin pada kedua kelompok 74

Tabel 14. Perbandingan perubahan variabel tergantung pada kedua kelompok 76

DAFTAR GRAFIK

Halaman

Grafik 1. Dinamika median kadar CRP pada kedua kelompok 65

Grafik 2. Dinamika median kadar IL-6 pada kedua kelompok 66

Grafik 3. Dinamika median kadar IL-10 pada kedua kelompok 67

Grafik 4. Dinamika median rasio IL6/IL10 pada kedua kelompok 68

Grafik 5. Dinamika median kadar kortisol pada kedua kelompok 70

Grafik 6. Perbandingan mean kebutuhan opioid morfin (*miligram*) PCA pasca bedah antara kedua kelompok 75

Grafik 7. Perbandingan dinamika IL-6, IL-10 dan rasio IL-6/IL-10 pada kedua kelompok 78

Grafik 8.Perbandingan dinamika rasio IL-6/IL-10, Kortisol dan CRP pada kedua kelompok 78

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1. Perjalanan Nyeri..... 13

Gambar 2. Sensitisasi Perifer..... 14

Gambar 3. Sensitisasi Sentral..... 16

Gambar 4. Nyeri dan inflamasi setelah cedera saraf..... 19

Gambar 5. Hipotesis regulasi jalur IL-6..... 23

Gambar 6. Stimulasi nyeri, respon inflamasi dan sitokin mengaktivasi respon neurohumoral..... 29

Gambar 7. Pelepasan kortisol sebagai bagian dari respon neurohumoral.... 31

Gambar 8. Respon inflamasi akut, sitokin dan kortisol..... 32

Gambar 9. Produksi dan jalur prostaglandin dan tromboxan 33

Gambar 10. Aktivitas Kortiko steroid dan NSAID pada cascade asam arakidonat 34

Gambar 11. Numerical Rating Scale (NRS) 44

Gambar 12. Alat Pressure Algometer 45

DAFTAR SINGKATAN

ACTH	: Adrenocorticotropin
APS	: Acute Pain Services
CRP	: C-Reactive Protein
IL-6	: Interleukin-6
IL-10	: Interleukin-10
NSAIDs	: Non Steroid Anti Inflammatory Drugs
PCA	: Patient Controlled Analgesia
PPT	: Pressure Pain Treshold
PKC	: c-AMP-dependent Protein Kinase
CaMKII	: Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II
TNF	: Tumor Necrosis Factor
IFN	: Interferon
TRPV1	: Transient Receptor Potential subtype V1
DRG	: Dorsal Root Ganglion
PIC	: Sitokin Pro-inflamasi
CINC-1	: Induced Neutrophil Chemoattractant-1
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
cAMP	: cyclic Adenosine diphosphate
PLA2	: Enzim Phospholipase A2
UDPGT	: Transferase-glukoronil-UDP mikrosomal
NRS	: Numerical Rating Scale
PA	: Pressure Algometer
SST	: Serum Separator Tubes
IMT	: Indeks Massa Tubuh
CRH	: Corticotropin Releasing Hormone

ABSTRAK

TAKDIR MUSBA. *Peran AntiInflamasi Steroid pada Pengelolaan Nyeri Pascabedah: Kajian pada Efek Dexamethasone terhadap Dinamika Sitokin Pro dan AntiInflamasi, C-Reactive Protein, Kortisol, dan Analgesia Pascabedah Tungkai Bawah* (dibimbing oleh **Husni Tanra, Irawan Yusuf,** dan **Ramli Ahmad**)

Penelitian ini bertujuan menilai efek pemberian dosis tunggal dexamethasone preoperative terhadap dinamika inflamasi, respon hormonal, dan analgesia pascabedah tungkai bawah.

Metode uji klinik acak tersamar ganda digunakan pada kelompok dexamethasone dan kontrol. Penelitian ini dilaksanakan di R.S. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada kedua kelompok ditemukan peningkatan kadar CRP setelah 24 jam pascabedah ($p< 0,05$). Pada kelompok dexamethasone ditemukan peningkatan kadar sitokin IL-6 pada 6 jam dan 24 jam pascabedah, tetapi tidak bermakna ($p>0,05$), sedangkan pada kelompok kontrol terjadi peningkatan bermakna selama 24 jam ($p<0,05$). Kadar sitokin IL-10 pada kedua kelompok tidak mengalami perubahan bermakna selama 24 jam pascabedah ($p>0,05$). Pada kelompok dexamethasone terjadi peningkatan rasio IL-6/Il-10 pada 4 jam dan 24 jam pascabedah ($p\leq0,05$), sedangkan pada kelompok kontrol meningkat sesaat setelah dan 4 jam pascabedah ($p<0,05$). Pada kelompok dexamethasone ditemukan kadar plasma kortisol menurun pada 24 jam pascabedah ($p=0,02$), tetapi tidak terjadi perubahan pada kelompok kontrol ($p>0,05$). Intensitas nyeri istirahat jam ke-24 lebih rendah pada kelompok dexamethasone dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p=0,032$). Kebutuhan morfin lebih rendah pada jam ke-24 pada kelompok dexamethasone dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p=0,019$). Pada kedua kelompok tidak ada perbedaan bermakna pada perubahan tekanan darah, denyut nadi, dan laju pernafasan ($p>0,05$).

Kata kunci: dexamethasone, sitokin, inflamasi, anelgesia perioperatif

KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
PUSAT BAHASA

ABSTRACT

TAKDIR MUSBA. *The Role of Anti-inflammatory Steroid in Postoperative Pain Management (a Study on Dexamethasone Effects on the Dynamics of Pro- and Anti-inflammatory Cytokine, C-Reactive Protein, Cortisol and Analgesia in Lower Limb Surgery* (supervised by **Husni Tanra**, **Irawan Yusuf**, and **Ramli Ahmad**).

The study aims to assess the effect of pre-operative administration of a single dose of dexamethasone on the dynamics of inflammation, hormonal response and postoperative analgesia.

Randomised double-blind clinical trial was conducted to Dexamethasone group and control group in DR Wahidin Sudirohusodo Hospital in Makassar.

The study shows that the plasma level of CRP at 24 hours postoperative increases in both groups ($p<0.05$). Plasma level of cytokine IL-6 increases at 4 and 24 hours postoperative in the dexamethasone group but it is insignificant ($p>0.05$) while in the control group, it increases significantly after 24 hours ($p<0.05$). The plasma level of cytokine IL-10 does not change significantly during 24 hours after surgery in both groups, ($p>0.05$). The ratio of IL-6/IL-10 at 4 hours and 24 hours postoperative increases in the dexamethasone group ($p<0.05$) and in the control group immediately and at 4 hours after surgery ($p<0.05$). Cortisol plasma level decreases significantly at 24 hours postoperative in the dexamethasone group ($p=0.02$) while in the control group it does not change. Rest pain intensity at the 24 hours was lower in the dexamethasone group than that of the control group ($p=0.032$) and Morphine demand is lower in the dexamethasone group than that in the control group ($p=0.019$). No difference in the pressure pain threshold in both groups ($p>0.05$). No significant differences in blood pressure, pulse, and respiratory rate exist between the two.

Keywords: dexamethasone, cytokine, inflammatory, perioperative analgesia

KEMENTERIAN ... UNIVERSITAS ... PUSAT BAHASA

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Nyeri pascabedah merupakan permasalahan yang sangat penting karena nyeri pasca bedah dapat mempengaruhi kondisi pasien pasca bedah seperti sistem kardiovaskuler, respirasi dan endokrin yang berhubungan dengan komplikasi pascabedah. Pengetahuan tentang mekanisme nyeri pascabedah mengalami banyak kemajuan dan pengelolaan nyeri pascabedah secara umum telah dilaksanakan terutama pada rumah sakit yang menjalankan pelayanan nyeri akut (*Acute Pain Services)*. Namun, dilaporkan sekitar 80% pasien yang menjalani pembedahan masih mengalami nyeri akut pascabedah (Apfelbaum, 2003) dan laporan terakhir menunjukkan bahwa masih ada lebih dari 50% pasien mengalami nyeri sedang sampai berat dalam 48 jam periode pasca bedah (Rosen, 2011). Penanganan nyeri pasca bedah yang tidak adekuat akan menyebabkan berkembangnya nyeri kronik sebagai salah satu komplikasi jangka panjang suatu pembedahan (Perkins, 2000).

Anestesi dan pembedahan dihubungkan dengan peningkatan respon inflamasi dramatis yang diikuti dengan supresi sel-sel yang memediasi imunitas. Depresi respon imun dapat menurunkan kemampuan pertahanan tubuh dan meningkatkan kemungkinan terjadinya infeksi pascabedah dan proliferasi neoplasma pada pasien dengan keganasan (Omera, 2006). Selain itu, anestesi dan pembedahan secara konsisten mengakibatkan perubahan fisiologis, psikologis dan perilaku. Aspek respon fisiologis termasuk didalamnya hormonal,

metabolik, imunologik dan hematologi. Aspek psikologis berupa perasaan tidak nyaman serta aspek perilaku berupa keengganan untuk bergerak (Burton, 2004). Beberapa tahun terakhir *respon stress* yang dikenal dengan *respon neurohumoral* terhadap anestesi dan pembedahan menjadi perhatian dalam bidang kedokteran (Golubovska, 2008).

Setiap pembedahan akan menimbulkan konsekuensi nyeri yang bersifat bifasik, yakni nyeri yang ditimbulkan oleh kerusakan jaringan itu sendiri juga nyeri yang timbul akibat respon inflamasi akibat trauma jaringan (Pergolizzi and Wills, 2006).

Suatu perlukaan jaringan dan inflamasi akut merupakan suatu rangsangan yang berperan pada *hipotalamus* dan organ-organ target sekresi yang akan menyebabkan perubahan pada respon neuroendokrin. Perubahan tersebut disebut *respon stres* terhadap cedera yang ditandai dengan peningkatan sekresi hormon-hormon katabolik (*kortisol,glucagon,growth hormone,katekolamin*) dan penghambatan mediator anabolik terutama insulin dan testosteron. Pembedahan merupakan salah satu aktivator kuat sekresi hormon *Adrenocorticotropin* (ACTH) dan kortisol yang peningkatan keduanya dapat terjadi pada menit-menit awal dimulainya pembedahan (Shield, 2006) .

Sitokin merupakan mediator yang diperlukan untuk mengatur respon inflamasi pada saat terjadinya kerusakan dan mendukung terjadinya penyembuhan luka yang sesuai. Produksi sitokin pro-inflamasi yang berlebih akan menyebabkan manifestasi sistemik seperti ketidakstabilan hemodinamik dan perubahan metabolik. Bila respon sitokin pro-inflamasi bertahan lama dan dalam jumlah yang banyak akan menyebabkan kerusakan organ dan sitokin anti-inflamasi akan diproduksi pula untuk mengurangi efek negatif dari berlebihnya

sitokin pro-inflamasi. *Interleukin-6* (IL-6) merupakan sitokine pro-inflamasi dan *Interleukin*-10 (IL-10) adalah sitokin anti-inflamasi dengan potensi kuat (Oliviera, 2011).

Jika pelepasan/aktivitas sitokin pro-inflamasi tidak terkontrol dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan *host* dan kondisi inflamasi sistemik, namun sebaliknya penekanan respon imun lokal dan inflamasi dapat menyebabkan komplikasi seperti terganggunya proses penyembuhan luka dan kemungkinan infeksi (Busti, 2005., Verri, 2006). Keseimbangan antara sitokine pro- dan anti-inflamasi dihubungkan dengan penurunan *survival* (Takumi, 1999).

Penanganan nyeri pasca bedah ditujukan pada keadaan *pain free, stress free* dengan mengurangi intensitas nyeri pasca bedah dan diikuti dengan keseimbangan inflamasi untuk mengurangi *respon neurohumoral.* Pengelolaan nyeri pascabedah dianggap optimal jika kerusakan jaringan dan inflamasi berlebihan dapat di hambat. Penggunaan obat-obat dan teknik analgesia yang bekerja pada proses sentisasi perifer dan sentral dalam konsep *Preventive Multimodal Analgesia* menjadi pedoman utama dalam penanganan nyeri pasca bedah saat ini. Proses sensitisasi perifer yang banyak terjadi pada nyeri akut nosiseptif pasca bedah akan berkurang dengan mengurangi sensitifitas ujung saraf afferent nosiseptif dari rangsangan mediator inflamasi dan juga mengurangi respon humoral pada susunan saraf pusat. Menurut *World Federation Society of Anesthesiologist* (WFSA), penanganan *multimodal analgesia* dapat dilakukan berdasarkan intensitas nyeri yang mungkin timbul akibat pembedahan dan dibagi atas intensitas ringan, sedang dan berat. (American Society of Anesthesiologist, 2004, Tanra, 2000).

Hampir sebagian besar penanganan nyeri yang tidak adekuat terjadi pada pasien dengan intensitas sedang sampai berat yang dalam penanganannya memerlukan obat jenis opioid sebagai modalitas terapi utama dalam penanganan nyeri pascabedah (Pergolizzi, 2006., Morgan, 2002). Opioid merupakan obat yang paling efektif dan telah lama digunakan pada penanganan nyeri pascabedah. Penggunaan opioid pascabedah dihubungkan dengan terjadinya beberapa efek samping seperti pruritus, mual muntah bahkan depresi nafas. Efek samping tersebut saat ini telah jarang ditemukan dengan penggunaan kombinasi opioid dengan obat-obat analgetik non-opioid yang memiliki efek *opioid sparring* dalam konsep *multimodal analgesia* seperti paracetamol dan *Non Steroid Anti Inflammatory Drugs* (NSAIDs). Jenis opioid yang umum digunakan adalah morfin yang merupakan opioid alami dan fentanyl sebagai opioid sintetik (Morgan, 2002; Murphy, 2006).

Parasetamol bekerja sebagai anti nosiseptif sentral dengan menghambat pembentukan COX pada daerah sentral namun tidak di perifer dan dianggap tidak memiliki efek anti-inflamasi seperti yang dimiliki oleh NSAID. Parasetamol yang merupakan dasar dari konsep *multimodal analgesia* telah tersedia dengan sediaan intravena yang dapat memberikan onset kerja yang lebih cepat sesuai dengan kebutuhan penanganan nyeri akut. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk melihat efektifitas parasetamol pada nyeri akut dan menunjukkan bahwa parasetamol merupakan obat yang efektif pada nyeri akut dan bila dibandingkan dengan NSAIDs, parasetamol cukup efektif dan memiliki efek samping yang lebih kurang dibanding NSAIDs (Macintyre , 2010a).

Kombinasi parasetamol dengan opioid dan NSAID menunjukkan bahwa parasetamol efektif sebagai kombinasi dan memiliki *opioid sparing effect* yaitu

mengurangi kebutuhan dosis opioid pada penanganan *multimodal analgesia* pascabedah (Macintyre 2010a; David, 2010; Viscusi, 2012).

Kombinasi NSAIDs dan opioid saat ini telah banyak digunakan untuk menangani nyeri pascabedah terutama pada pembedahan dengan intensitas nyeri pascabedah yang sedang sampai berat (Sinatra and Jahr, 2011). Dengan adanya inflamasi pada suatu pembedahan maka dianggap diperlukan obat-obatan yang bersifat anti-inflamasi untuk mencegah terjadinya efek sistemik dari pelepasan mediator pro-inflamasi dan banyak digunaka NSAIDs yang relatif mudah tersedia dan dianggap efektif penggunaannya pada masa pascabedah.

Efek samping negatif pada sistem koagulasi, gastrointestinal dan renal dapat memberikan komplikasi yang lebih berat pada penggunaan NSAID. Selain itu, pemberian obat anti inflamasi NSAID pada pasien pasca bedah akan menekan respon imun lokal dan sistemik yang dapat menyebabkan komplikasi pasca bedah seperti terganggunya periode penyembuhan luka dan kemungkinan infeksi (Busti 2005; Guo , 2009) dan telah dilaporkan efek penggunaan NSAID terhadap terjadinya *scar* luka yang berlebihan (Su, 2010) sehingga dianjurkan pembatasan penggunaan anti inflamasi eksternal seperti NSAID pada pembedahan-pembedahan yang dengan insisi kulit dan retraksi otot yang minimal (Buvanendran, 2010). Sebaliknya bila inflamasi terjadi berlebihan maka dapat menyebabkan gangguan pada penyembuhan luka dan menimbulkan inflamasi sistemik sehingga dibutuhkan modalitas analgesia yang tidak banyak mempengaruhi keseimbangan inflamasi (Eming SA, 2007). Beberapa hal di atas menimbulkan keterbatasan penggunaan anti inflamasi NSAIDs pada periode pascabedah mengingat efek samping dan komplikasi yang bisa terjadi akibat penggunaan NSAIDs.

Selain NSAID yang sering digunakan sebagai anti inflamasi dalam analgesia pasca bedah, Dexamethasone juga telah mulai digunakan akhir-akhir ini sebagai bagian dari konsep multimodal analgesia pasca bedah.

Efikasi glukokortikoid seperti dexamethasone dalam mengurangi nyeri pasca bedah telah diteliti beberapa tahun terakhir dan suatu sistemik review menunjukkan bahwa dosis tunggal dexamethasone *intermediate* (0,1-0,20 mg/kg berat badan) secara bermakna memiliki keuntungan analgesia dalam hal penurunan intensitas nyeri, kebutuhan opioid, rescue analgesia, lama rawat *post anesthetic care unit* (PACU) dan waktu membutuhkan analgesia pertama serta tidak meningkatkan kejadian infeksi dan gangguan penyembuhan luka (Waldron, 2012; Wang AS, 2013) namun belum pernah diteliti bagaimana respon inflamasi dan neuro-endokrin yang terjadi setelah pemberian Dexamethasone dengan dodsis ini sebagai bagian dari *multimodal analgesia* pada periode perioperatif.

Beberapa penelitian tentang kombinasi NSAID dan opioid dalam hubungannya dengan kondisi inflamasi pascabedah telah dilakukan, salah satunya yang dilakukan oleh Kim MH (2001) menunjukkan bahwa pemberian Ketorolak, salah satu jenis NSAID yang sering digunakan pada periode pascabedah, yang ditambahkan pada opioid morfin dengan teknik *patient controlled analgesia* (PCA) akan menyebabkan perubahan respon sitokin berupa penurunan kadar serum sitokin pro-inflamasi IL-6 dalam 4 jam pascabedah dan peningkatan kadar sitokin anti-inflamasi IL-10 pada jam ke-4 pascabedah dibanding kelompok yang hanya mendapatkan morfin. Hal ini dinyatakan berkontribusi pada penekanan respon imun pada periode perioperatif pembedahan histerektomi walaupun mampu menurunkan kebutuhan morfin pada 24 jam pascabedah (Kim and Hahm, 2001).

Belum ada penelitian yang menggambarkan dinamika inflamasi, respon neurohumoral dan analgesia yang terjadi pasca bedah setelah pemberian dexamethasone pada kombinasi parasetamol dan opioid. Untuk itu peneliti tertarik meneliti bagaimana efek penambahan dexamethasone pada kombinasi parasetamol dan opioid morfin dalam penanganan nyeri pascabedah yang dihubungkan dengan dinamika pro- dan anti inflamasi, respon hormonal kortisol dan nyeri pada periode perioperatif.

B. RUMUSAN MASALAH

Dengan memperhatikan latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

Apakah penambahan anti inflamasi steroid pada kombinasi parasetamol dan morfin mempunyai efek penekanan pada dinamika inflamasi, respon hormonal dan intensitas nyeri pascabedah dibanding kombinasi tanpa anti inflamasi pada pengelolaan nyeri pasca bedah tungkai bawah ?

C. HIPOTESIS

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

Penambahan anti inflamasi steroid dexamethasone pada kombinasi parasetamol dan morfin akan menyebabkan penekanan dinamika inflamasi (CRP dan sitokin IL-6 menurun, sitokin IL-10 meningkat dan rasio IL-6/IL-10 menurun), menurunkan respon hormonal (kadar kortisol menurun) dan mengurangi nyeri pascabedah (intensitas nyeri dan kebutuhan morfin menurun, ambang nyeri tetap) dibanding tanpa anti inflamasi dexamethasone pada kombinasi parasetamol dan morfin dalam penanganan nyeri pasca bedah tungkai bawah.

D. TUJUAN PENELITIAN

Tujuan Umum

Untuk menilai pengaruh penggunaan dexamethasone pada kombinasi parasetamol dan morfin terhadap dinamika inflamasi, respon hormonal dan nyeri pasca bedah tungkai bawah.

Tujuan khusus

1. Mengukur dan membandingkan dinamika kadar plasma sitokin IL-6, IL-10 dan rasio IL-6/IL-10 selama periode perioperatif (sebelum operasi, sesaat setelah operasi selesai, 4 jam dan 24 jam pascabedah) pada kelompok yang mendapatkan analgesia dexamethasone, parasetamol dan morfin dengan kelompok yang mendapatkan parasetamol dan morfin.
2. Mpengukur dan membandingkan dinamika kadar plasma *C-Reactive Protein* (CRP) dan kortisol selama periode perioperatif (sebelum operasi, sesaat setelah operasi selesai, 4 jam dan 24 jam pasca bedah) pada kelompok yang mendapatkan analgesia dexamethasone, parasetamol dan morfin dengan kelompok yang mendapatkan parasetamol dan morfin.
3. Menilai dan membandingkan intensitas nyeri pasca bedah tungkai bawah selama periode perioperatif (sesaat setelah operasi selesai, 4 jam dan 24 jam pascabedah) pada kelompok yang mendapatkan analgesia dexamethasone, parasetamol dan morfin dengan kelompok yang mendapatkan parasetamol dan morfin.
4. Menilai dan membandingkan nilai *Pressure Pain Treshold* (PPT) daerah bedah tungkai bawah selama periode perioperatif 4 jam dan 24 jam pascabedah pada kelompok yang mendapatkan analgesia dexamethasone, parasetamol dan morfin dengan kelompok yang mendapatkan parasetamol dan morfin.

5. Menilai dan membandingkan kebutuhan opioid morfin PCA dalam 24 jam pada kelompok yang mendapatkan analgesia dexamethasone, parasetamol dan morfin dengan kelompok yang mendapatkan parasetamol dan morfin.

E. MANFAAT PENELITIAN

1. Memberikan informasi ilmiah tentang efek dexamethasone sebagai anti inflamasi dan analgesia pasca bedah tungkai bawah untuk kepentingan klinik.
2. Penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut tentang penggunaan anti inflamasi dexamethasone sebagai analgesia pasca bedah.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. NYERI PASCABEDAH

Nyeri merupakan pengalaman subjektif yang melibatkan faktor-faktor sensoris, emosional, dan tingkah laku yang berhubungan dengan cedera jaringan yang nyata atau yang berpotensi untuk rusak. Menurut *International Association for the Study of Pain* (IASP), nyeri didefinisikan sebagai suatu pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan kerusakan jaringan yang nyata atau berpotensi untuk rusak, atau yang digambarkan seperti ada kerusakan. Respon individu terhadap nyeri sangat bervariasi, dan dipengaruhi oleh faktor genetik, latar belakang budaya, usia dan jenis kelamin (Frizelle, 2006).

Pembedahan merupakan suatu peristiwa yang bersifat bifasik terhadap tubuh yang berimplikasi pada pengelolaan nyeri. Pertama, selama pembedahan berlangsung, terjadi kerusakan jaringan tubuh yang menghasilkan suatu stimulus noksius. Kedua, pascabedah, terjadi respon inflamasi pada jaringan tersebut yang bertanggung jawab terhadap munculnya stimulus noksius. Kedua proses yang terjadi ini, selama dan pascabedah akan mengakibatkan sensitisasi susunan saraf sensorik. Pada tingkat perifer, terjadi penurunan nilai ambang reseptor nyeri (nosiseptor), sedangkan pada tingkat sentral terjadi peningkatan eksitabilitas neuron spinal yang terlihat dalam transmisi nyeri. Akibat perubahan sensitisasi ini maka dalam klinik, nyeri pascabedah ditandai dengan gejala *hiperalgesia* artinya suatu stimulus noksius lemah yang normal menyebabkan nyeri kini dirasakan sangat nyeri, *allodinia* artinya suatu stimulus lemah yang normal tidak

menyebabkan nyeri kini terasa nyeri dan *prolonged pain* artinya nyeri menetap walaupun stimulus sudah dihentikan (The American Society of Anesthesiologist, 2004; Shield , 2006).

Sensitisasi yang terjadi pascabedah selain akan membuat penderitaan juga merupakan sumber *stress* pascabedah yang berimplikasi terhadap teraktifasinya saraf otonom simpatis dengan segala akibatnya seperti peningkatan sekresi kortisol, katekolamin dan hormon stres lainnya yang akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Oleh karena itu pengelolaan nyeri pascabedah seyogyanya ditujukan ke arah pencegahan atau meminimalkan terjadinya kedua proses sensitisasi tersebut (Pergolizzi dk,k 2006; Shield , 2006; Tanra, 2000).

B. MEKANISME NYERI AKUT PEMBEDAHAN

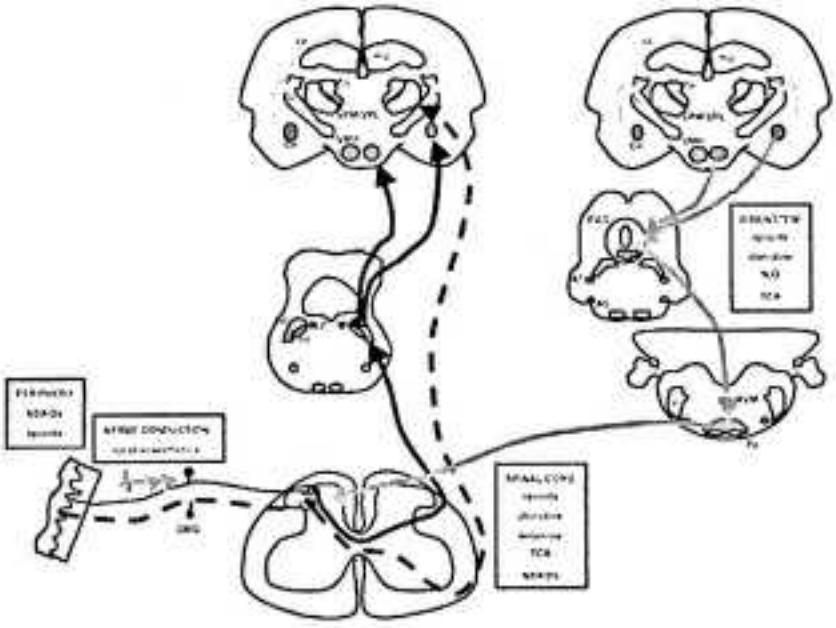
Ciri khas nyeri akut adalah nyeri yang terjadi akibat adanya kerusakan jaringan yang nyata (*actual tissue damage*). Prototipe nyeri akut adalah nyeri pascabedah. Antara kerusakan jaringan (sumber rangsang nyeri) sampai dirasakan sebagai persepsi, terdapat suatu rangkaian proses elektrofisiologis yang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

1. Proses transduksi, merupakan proses pengubahan rangsang nyeri menjadi suatu aktifitas listrik yang akan diterima di ujung saraf. Rangsang ini dapat berupa rangsang fisik (tekanan), suhu, atau kimia. Segera setelah terjadi kerusakan jaringan, ujung saraf sensorik seketika terpapar oleh sejumlah produk kerusakan sel dan mediator inflamasi yang memicu aktivitas nosiseptif. *Inflammatory soup* ini [illegible]akup[illegible]rostaglandin, proton, serotonin, histamin, bradikinin, [illegible] *eicosanoids*, dan neuropeptida yang [illegible] pada resep[illegible] saraf sensorik dan

juga memiliki interaksi yang penting. Awal kerusakan dan inflamasi menyebabkan serabut C dan A-*δ* mengalami perubahan yang disebut *sensitisasi*, peningkatan aktivitas nosiseptor yang normalnya "tenang" dan perubahan aktivitas *ion channels* dan reseptor membran. Proses transduksi ini dapat dihambat oleh obat NSAIDs (Pergolizzi and Wills, 2006., Morgan , 2002., The American Society of Anesthesiologist, 2004).

2. Proses transmisi, merupakan penyaluran isyarat listrik yang terjadi pada proses transduksi melalui serabut A-δ bermielin dan serabut C tak bermielin dari perifer ke medulla spinalis. Proses ini dapat dihambat oleh obat anestetik lokal (Pergolizzi and Wills, 2006., Morgan , 2002).
3. Proses Modulasi adalah proses interaksi antara sistem analgetik endogen yang dihasilkan oleh tubuh dengan isyarat nyeri yang masuk di medulla spinalis. Analgetik endogen (*enkefalin, endorfin, serotonin*) dapat menahan impuls nyeri pada kornu posterior medulla spinalis. Kornu posterior sebagai pintu dapat terbuka dan tertutup untuk menyalurkan impuls nyeri untuk analgesik endogen tersebut. Beberapa daerah dari otak berperan dalam proses modulasi ini yaitu korteks somatosensorik, *periaquadectal gray* dan *nuclei raphe magnus* yang akan memberikan sinyal *descending inhibisi* melalui *funikulus dorsolatealis* ke medulla spinalis. Terdapat 3 sistem yang berperan pada proses ini yaitu *opioid, noradrenergic* dan *serotonergik*. Aktivasi dari sistem ini akan meningkatkan modulasi inhibisi pada daerah kornu dorsalis terutama sistem opioid yang akan menghambat transmisi nosisepsi. Pada proses inilah opioid memegang peranan penting dalam penanganan nyeri pascabedah (Pergolizzi , 2006;Morgan , 2000; ASA, 2004; Tanra, 2000).

4. Persepsi, hasil akhir dari interaksi yang komplek dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang pada akhirnya menghasilkan suatu proses subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri (Pergolizzi ,2006; Morgan, 2002; ASA, 2004).



Gambar 1. Perjalanan Nyeri (Dikutip dari: Physiology and Psychology of Acute Pain. In : Acute Pain Management: Scientific Evidence. Macintyre PE, Schug SA, Scott DA, et al. Edisi 3. 2010)

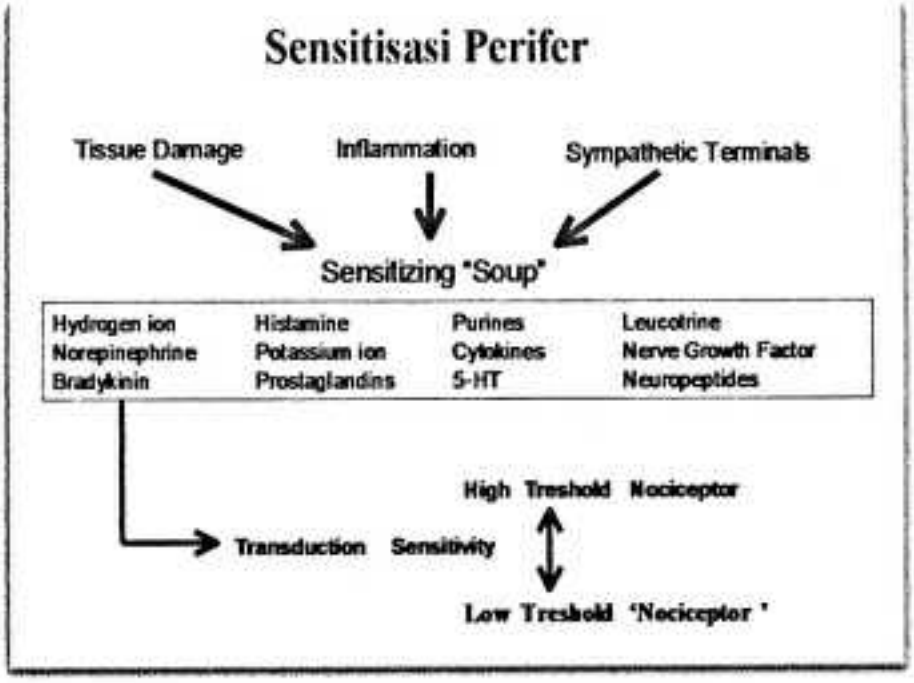
C. SENSITISASI PERIFER

Kerusakan jaringan akan menyebabkan dilepaskannya sejumlah substansi nyeri berupa ion K^+, H^+, serotinin, bradikinin, histamin, prostaglandin dan lain-lain. Substansi nyeri ini akan merangsang dilepaskannya substansi P dari ujung serabut A-δ dan serabut C yang disebut sebagai *nosiseptor*. Antara substansi nyeri dengan nosiseptor terjadi reaksi positif *feedback* artinya makin banyak nosiseptor yang dibangkitkan, diikuti peningkatan sensitivitas nosiseptor itu (ASA, 2004; Tanra, 2000).

Peningkatan jumlah maupun peningkatan sensitivitas nosiseptor ini menyebabkan proses transduksi makin meningkat pula. Meningkatnya proses

transduksi menyebabkan terjadinya hiperalgesia primer pada daerah kerusakan jaringan. Selain itu terlepasnya substansi nyeri juga akan mensensitasi nosiseptor disekitarnya, yang akan menyebabkan terjadinya hiperalgesia sekunder pada daerah yang tidak rusak (ASA, 2004; Tanra, 2000).

Kerusakan jaringan khususnya jaringan lemak akan menyebabkan terlepasnya asam arakhidonat, yang dengan bantuan enzim *cyclooxygenase*, akan diubah menjadi prostaglandin, yang merupakan salah satu substansi nyeri. Obat-obat analgetik anti inflamasi nonsteroid pada umumnya merupakan antagonis enzim *cyclooxygenase*. Dengan cara menghambat pembentukan prostaglandin inilah, suatu obat analgetik NSAIDs maupun sediaan steroid seperti dexamethasone menekan proses sensitasi perifer, menekan proses transduksi yang akhirnya dapat mengurangi rasa nyeri (ASA, 2004; Tanra, 2000).



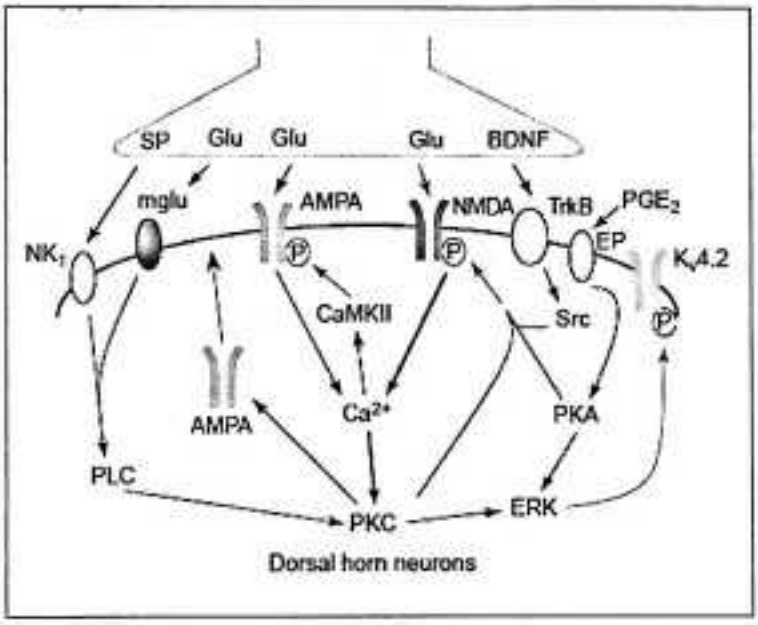
Gambar 2. Sensitisasi Perifer (Dikutip dari : Tanra AH. Prinsip dasar penanganan nyeri. Makalah symposium penanganan nyeri PIB XII. Unhas Makassar 2000: 5)

D. SENSITISASI SENTRAL

Suatu rangsangan noksius yang berkepanjangan di kornu posterior akan menyebabkan depolarisasi yang berkepanjangan (hiperdepolarisasi), dan inilah yang menyebabkan hipersensitifitas kornu posterior yang kemudian disebut sebagai sensitisasi sentral. Bila telah terjadi sensitisasi sentral maka suatu rangsang lemah yang dihantarkan oleh serabut saraf A-β dapat menimbulkan nyeri disebut sebagai *allodinia* (ASA, 2004., Tanra, 2000).

Terlepasnya glutamate dan *substansi P* dari presinap akan berikatan dengan reseptor post-sinaps di antaranya reseptor Neuorkinin, AMPA dan NMDA menyebabkan depolarisasi yang bila terjadi terus menerus akan menyebabkan masuknya ion Ca^{2+} yang cukup untuk mengaktifkan jalur intrasel seperti *c-AMP-dependent protein kinase (PKC), Ca^{2+}/phospholipid-dependent protein kinase (PKC) and Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII).* Aktifasi kinase ini menyebabkan fosforilasi reseptor NMDA and AMPA dan terlepasnya Mg^{+} dari saluran NMDA sehingga terjadi peningkatan sensitivitas neuron (Ji RR and Woolf CJ, 2003).

Hiperpolarisasi ini dapat ditekan dengan aktivasi sistem opioid yang bekerja menghambat influx ion Ca2+ dan menyebabkan keluarnya ion K^{+} dari neuron yang akan menyebabkan inhibisi transmisi sinaps dan oleh ketamin sebagai *NMDA antagonist* (Murphy, 2006, Stoelting, 2009).



Gambar 3. Sensitisasi Sentral. (Dikutip dari : Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms?. Trends in Neurosciences 2003; 26:696-704)

E. SITOKIN PADA NYERI DAN INFLAMASI

1. Konsep umum

Dewasa ini, sudah diterima secara luas bahwa sitokin merupakan suatu mata rantai antara trauma seluler atau pengenalan imunologis dengan tanda-tanda inflamasi lokal maupun sistemik. Sebagian besar sitokin mempunyai fungsi biologis lainnya termasuk diferensiasi sel, masa hidup sel, pertumbuhan dan metabolisme sel. Sitokin didefinisikan sebagai polipeptida yang diproduksi dan dilepaskan oleh sel sebagai respon terhadap berbagai stimulus inflamasi seperti virus, parasit, bakteri dan zat-zat yang dihasilkannya, atau sebagai respon terhadap sitokin lain. Secara umum, sitokin dilepaskan dalam urutan tertentu dari berbagai tipe sel dan bertanggung jawab pada dihasilkannya mediator akhir yang memicu timbulnya gejala dan tanda inflamasi. Sitokin diproduksi secara sementara, dan umumnya mempunyai waktu paruh yang singkat. Secara struktur,

sitokin mempunyai berat molekul yang rendah, antara 5 KD dan 140 KD. Beberapa sitokin merupakan glikoprotein, biasanya disintesa sebagai molekul prekursor yang berukuran besar dan kemudian dipecah untuk menghasilkan bentuk aktifnya (Baratawidjaya, 2004).

Sitokin dapat bekerja pada reseptor dari sel yang memproduksi sitokin tersebut (efek autokrin) atau pada reseptor sel-sel lain (efek parakrin), dan bahkan beredar dan bekerja pada jaringan yang jauh (efek hormonal) (Baratawidjaya, 2004; Abbas, 2007).

Sitokin agak sulit untuk diklasifikasikan sesuai dengan sel yang menghasikannya dan secara fungsi biologi, namun dapat dibagi dalam kelompok Interleukin (IL, yang diberi urutan angka 1-35), *Tumor Necrosis Factor* (TNF), *Chemokines* (chemotactic cytokines), *Interferon* (IFN) dan *Mesenchymal Growth Factor.* (Oliveira, 2011) Namun dari sudut pandang Anestesiologi, Sitokin dapat dibagi pada 3 kelompok yaitu 1) *Sitokin Pro-inflamasi*, seperti IL-1,IL-6, TNFα, IFN-γ 2) *Sitokin Anti-Inflamasi* seperti IL-1ra, IL-4, IL-10, IL-13 dan 3) Kelompok Neurotropin seperti Nerve Growth Factor (NGF) dan Brain Derived Neurotrophic Factor (DNF) (Sharma , 2003).

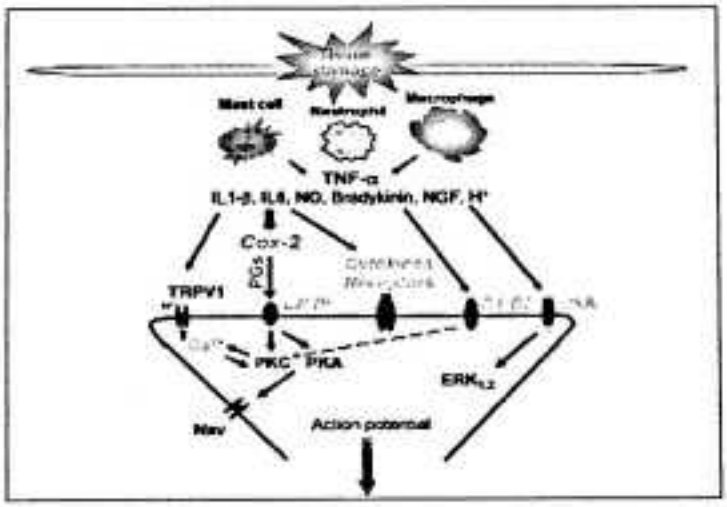
2. Sitokin Pro-Inflamasi pada Nyeri dan Inflamasi

Sel yang menetap seperti sel dendritik, makrofag, limfosit dan sel mast merupakan komponen jaringan yang melepaskan serangkaian sitokin setelah mengenali stimulus inflamasi, sehingga mempunyai peranan penting pada timbulnya nyeri inflamasi dan tanda-tanda lain yang berhubungan dengan inflamasi. Sitokin ini dinamakan proinflamasi karena peranannya pada respon imun awal terhadap infeksi/cedera dengan memanggil sel imun ke lokasinya dan

mengaktifkannya. Sitokin pertama yang terlibat dalam nyeri inflamasi dan/atau neuropatik adalah TNF-α yang memicu pelepasan IL-1β, IL-6, dan *chemokine-induced neutrophil chemoattractant*-1 (CINC-1) yang berperan pada stimulasi sintesis prostaglandin dan pelepasan amina simpatetik. Jika pelepasan/aktivitas sitokin proinflamasi tidak terkontrol, ini dapat menimbulkan kerusakan pada jaringan *host*. Karena bahayanya, sintesis dan pelepasan sitokin proinflamasi diregulasi ketat dengan sejumlah sistem control *feedback negative* termasuk produksi sitokin anti-inflamasi, *decoy receptor*, dan antagonis reseptor sitokin proinflamasi endogen. Pada keadaan tidak normal, control *feedback negative* membantu menekan produksi dan fungsi sitokin proinflamasi ketika kerja sitokin proinflamasi dalam jangka lama tidak diperlukan (Verri, 2006; Cunha, 2005; Frank, 2005).

Efek perifer sitokin proinflamasi (PIC) pada sensitisasi nosiseptor telah didokumendasikan dengan baik. Sebagai contoh, PIC meningkatkan aktivitas TRPV1 (*transient receptor potential subtype* V1), menginduksi ekspresi gen pronosiseptif pada neuron *dorsal root ganglion* (DRG), dan lebih lanjut meningkatkan aktivitas spontan pada neuron DRG (Cunha, 2005). Terdapat peningkatan bukti yang mendukung bahwa sitokin proinflamasi juga meningkatkan nyeri melalui mekanisme sentral. Pertama, sitokin pro-inflamasi diinduksi pada korda spinalis, khususnya sel glial (misal mikroglia dan astrosit), pada berbagai kondisi nyeri kronik yang berbeda. Kedua, injeksi intratekal sitokin pro-inflamasi menunjukkan peningkatan nyeri. Ketiga, penghambatan spinal sinyal sitokin proinflamasi mengurangi nyeri kronik. Namun demikian, sedikit yang diketahui bagaimana sitokin pro-inflamasi mengubah transmisi sinaptik dan aktivitas neuronal pada medulla spinalis (Kawasaki, 2008).

Setelah kerusakan jaringan maka sel mast dan makrofag akan diaktifkan dan sel-sel imun seperti neutrofil dari aliran darah akan direkruit untuk melepaskan beberapa mediator yang menyebabkan nyeri dengan bereaksi langsung dengan nosiseptor atau secara tidak langsung dengan pelepasan mediator lain terutama prostanoid. *Cascade intraseluler* diaktifkan dengan aktifasi dan sensitisasi nosiseptor neuron oleh mediator-mediator yang dilepaskan tersebut (Thacker, 2007). (Gambar 4)



Gambar 4. Nyeri dan inflamasi setelah cedera saraf (Dikutip dari : Thacker MA. Pathophysiology of Peripheral Neuropathic Pain: Immune Cells and Molecules. Anesth Analg 2007;105:838–47)

Mengenai rangkaian sitokin yang mendasari hipernosisepsi inflamasi oleh IL-6, telah didapati bahwa antiserum terhadap IL-6 menghambat hipernosisepsi mekanis oleh TNF-α pada tikus. Jadi, TNF-α, IL-6, dan IL-1β secara berurutan mendahului pelepasan prostanoid untuk memicu hipernosisepsi. IL-6 tidak memperantarai produksi IL-1β yang dipicu oleh TNF-α namun IL-6 memicu produksi prostanoid. IL-6 berperan pada hipernosisepsi dimana mencit yang mengalami defisiensi sitokin ini menunjukkan penurunan hipernosisepsi termal dan mekanis sebagai respon injeksi Cg pada jaringan perifer. Selain itu,

pemberian i.c.v dan intratekal IL-6 menimbulkan hipernosisepsi pada tikus (Jongh, 2003).

Regulasi efek PGE2 terhadap sintesis IL-6 telah dilaporkan oleh beberapa penelitian terutama pada *in vitro* dan *in vivo*. Diduga bahwa PGE2 menginduksi produksi dari IL-6 melalui subtipe reseptor prostaglandin yaitu EP yang akan mengaktifkan NF-κβ. (Hamza, 2009)

Pembedahan atau trauma yang besar akan mempengaruhi keseimbangan produksi sitokin oleh sel Th1/Th2 dimana sel Th2 akan melepaskan IL-4,IL-5, IL-6, IL-10 dan IL-13 dan merangsang pembentukan antibody. Implikasi klinis dari up-regulasi dari Sel Th2 oleh pembedahan ini adalah meningkatnya kemungkinan terjadinya infeksi dan penyakit alergi tipe autoimun. IL-6 merupakan sitokine pro-inflamasi dan IL-10 diklasifikasikan sebagai sitokine anti-inflamasi dan untuk mempertahankan homeostasis imun maka keseimbangan antara kedua sitokin ini sangat penting. Keseimbangan antara sitokine pro- dan anti-inflamasi dihubungkan dengan penurunan *survival* (Takumi, 1999) dan ditemukan bahwa semakin tinggi intensitas nyeri pasca bedah maka semakin tinggi rasio sitokin pro-inflamasi/anti inflamasi. (Ahmad MR , 2012)

Interleukin-6

Interleukin-6 adalah suatu protein 26 kDa yang disekresi oleh sel makrofag, monosit, eosinofil, hepatosit dan sel glia dan produksinya ditingkatkan oleh beberapa sinyal, seperti stimulasi mitogenik dan antigenik, lipopolisakarida (LPS), IL-1, IL-2, TNF, Interferon, *platelet derived growth factor* (PDGF), dan virus. Sitokin TNF-α dan IL-1 merupakan pemicu kuat dilepaskannya IL-6 (Olieveira 2011, Sheeran and Hall, 1997, Jongh 2003).

Interleukin-6 merupakan sitokin yang cepat dilepaskan setelah suatu rangsangan nyeri akibat trauma dan pembedahan dan merupakan mediator penting dalam pengaturan fase akut sintesa protein. Setelah suatu kerusakan jaringan maka konsentrasi plasma IL-6 dapat dideteksi dalam 60 menit dengan puncak pada jam ke-4 dan ke-6 yang dapat bertahan sampai 10 hari setelah kerusakan. IL-6 menjadi petanda yang paling sesuai untuk besarnya kerusakan jaringan akibat pembedahan dan peningkatan waktu dan jumlah sitokin ini dihubungkan dengan morbiditas pasca bedah (Olievera, 2011).

Gen IL-6 manusia menempati kromosom 7 pada p21. Setelah pemberian rangsangan pada sel yang memproduksi IL-6 – akibat polimorfisme DNA dan modifikasi post-translasi dan post sekretorik – terbentuklah berbagai isoform dari IL-6 dengan berat molekul berkisar antara 21,5 – 28 kDa. Sebagian besar, atau hampir semua, sel-sel berinti telah terbukti dapat mensintesa IL-6 in vitro, namun laju ekspresi IL-6 sangat bergantung pada jenis sel (Sheeran and Hall, 1997., Jongh 2003).

Bila IL-6 mencapai sel yang responsif terhadap IL-6, IL-6 akan berikatan dengan reseptor spesifik IL-6R (gp80). Kompleks IL-6/IL-6R mengakibatkan homodimerisasi dari transduser sinyal transmembran gp130 (gambar 5). Sebagai akibatnya, terjadi rangkaian fosforilasi intraseluler dari beberapa protein sinyal. Telah diidentifikasi adanya dua sistem utama rangkaian intraseluler untuk penghantaran sinyal oleh IL-6. Jalur klasik bekerja melalui janus kinase dan faktor STAT. Jalur alternatif kedua menggunakan rangkaian Ras-dependent MAPK, jalur yang tampaknya hanya mempunyai sedikit peran dalam penghantaran sinyal oleh IL-6 pada kondisi fisiologis. Namun, jalur alternatif ini

juga mempunyai protein sinyal yang mengakibatkan potensiasi nosiseptif (Jongh, 2003).

Interleukin-6 merupakan sitokin pleiotropik yang mempunyai aktivitas biologis yang luas pada berbagai sel target, terutama pada pengaturan respon imun dan inflamasi. Il-6 dapat menyebabkan demam dan dapat mengaktifkan axis hipotalamus-hipofise-adrenal (Oliveira, 2011).

Inhibisi IL-6 meringankan arthritis yang dipicu oleh kolagen, penyakit inflamasi berat yang disertai dengan hipernosisepsi yang dipicu oleh pergerakan. Kadar IL-6 yang tinggi ditemukan pada tulang rawan sendi dan sinovial dari jaringan permukaan sendi pada pasien dengan gangguan degeneratif spina lumbalis (Jongh, 2003).

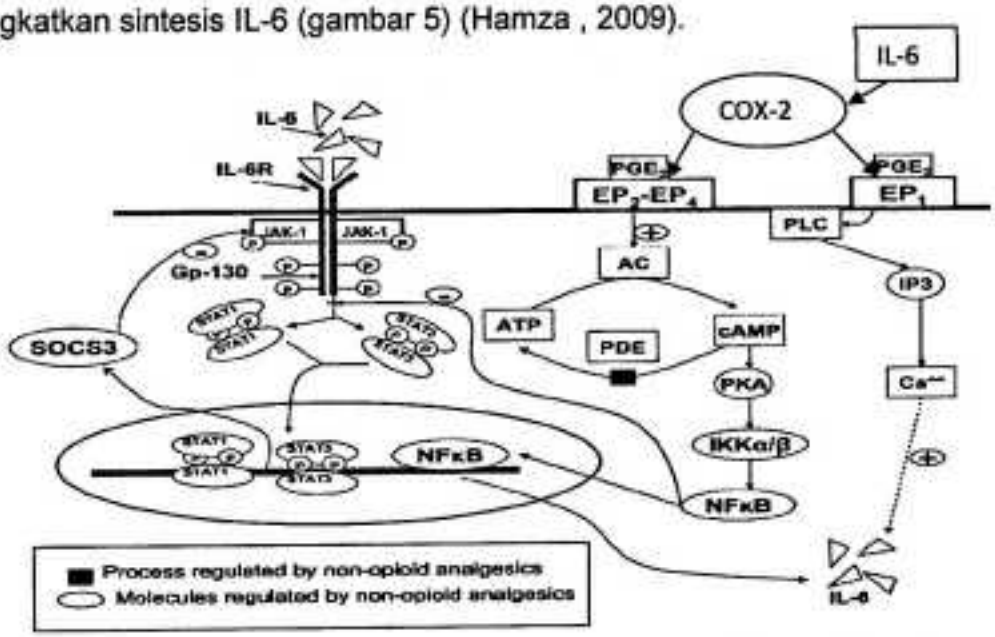
Dalam 3 jam setelah trauma pada saraf *sciatic* IL-6 diproduksi pada distal maupun proksimal dari lokasi trauma. Peningkatan IL-6 yang sama juga ditemukan setelah terputusnya saraf. Pada segmen distal, IL-6 menurun dengan cepat, 12-24 jam setelah trauma. Pada segmen proksimal, kadar IL-6 meningkat dan menetap selama sedikitnya 6 hari. Pada segmen distal akson yang terputus, IL-6 mRNA dan IL-6 tidak dapat ditranskripsi maupun ditranslasi, karena tidak adanya DNA. Makrofag atau sel Schwann pada atau di sekitar lokasi trauma telah dibuktikan dapat memproduksi sitokin pro-inflamasi (Kurek , 1996).

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, dan karenanya, berhubungan dengan beratnya cedera jaringan. Pada 24 sampai 36 jam setelah pembedahan, kadar IL-6 dalam plasma mencapai nilai preoperatif, karena produksinya berkurang (Holzheimer , 2000).

Interleukin-6 berperan pada hipernosisepsi dimana mencit yang mengalami defisiensi sitokin ini menunjukkan penurunan hipernosisepsi termal dan mekanis sebagai respon injeksi Carragenan pada jaringan perifer. Selain itu, pemberian i.c.v dan intratekal IL-6 menimbulkan hipernosisepsi pada tikus (Jongh, 2003).

Produksi IL-6 dipengaruhi oleh reseptor agonis PG, dengan menstimulasi EP maka akan terjadi induksi peningkatan IL-6, PGE2 menstimulasi sintesis IL-6 dengan memobilisasi Ca dari ekstrasel ke intrasel melalui EP1 sementara reseptor EP2 dan EP4 adalah reseptor *G-protein-coupled* yang dapat mengaktifasi kadar *cAMP* selanjutnya akan mengaktifasi NF-κβ dan akan meningkatkan sintesis IL-6 (gambar 5) (Hamza , 2009).



Gambar 5. Hipotesis regulasi jalur IL-6 (Dikutip dari: Hamza M, Dionne RA. Mechanisms of non-opioid analgesics beyond cyclooxygenase enzyme inhibition. Curr Mol Pharm 2009)

Interleukin-6 mempengaruhi produksi COX dan produksi prostaglandin, dengan cara langsung dan via IL-1 . Diduga IL-6 juga dapat menyebabkan induksi proliferasi mikroglia (Hamza and Dionne, 2009).

Sitokin anti-inflamasi

Selama inflamasi oleh Th1, dihasilkan sitokin pro dan anti inflamasi dan keseimbangannya menentukan tingkat respon inflamasi. Untuk membatasi akibat yang berbahaya dari efek jangka panjang sitokin pro-inflamasi seperti IL-1β dan TNF-α, pelepasan sitokin ini diikuti oleh pelepasan sitokin anti-inflamasi, seperti IL-4, IL-10, IL-13, dan IL-1ra. Sitokin anti inflamasi ini mengatur terjadinya proses imun dan inflamasi dengan menghambat produksi dan kerja dari sitokin pro inflamasi (Sharma, 2003) dan menghambat pembentukan mediator akhir yang bersifat hipernosisepsi (Vierri, 2006)

Interleukin-10

Interleukin-10 adalah peptide non-glycosilated 18 kDa yang diproduksi oleh sel imun, neuroendokrin dan sel saraf dengan reseptor Il-10 (IL-10R) merupakan kelompok reseptor sitokin kelas 2. IL-10 merupakan sitokin anti-inflamasi yang dapat menurunkan aksi atau produksi dari satu atau lebih sitokin pro-inflamasi protein-protein yang diproduksi oleh saraf, neuron, sel glia, sel endotel, sel fibroblast, otot, sel imun, atau tipe-tipe sel lainnya. Sitokin anti-hipernosisepsi IL-10 dihasilkan oleh berbagai tipe sel seperti limfosit, monosit, makrofag, dan sel mast. IL-10 merupakan anggota dari keluarga sitokin anti-inflamasi yang sangat kuat, yang dapat menekan semua sitokin pro-inflamasi yang berperan dalam timbulnya nyeri patologis (IL-1β, TNF-α, dan IL-6) (Marchant , 1994., Olievera, 2011).

Interleukin-10 merupakan sitokin anti-hipernosiseptif pertama yang diteliti, dan dihasilkan oleh berbagai tipe sel seperti limfosit, monosit, makrofag dan sel mast. Telah didapatkan bahwa IL-10 menghambat produksi sitokin pro inflamasi. Kerja IL-10 yang imunosupresif ini ditunjukkan bahwa pada mencit yang tidak mempunyai IL-10 akan terjadi arthritis yang lebih parah yang ditimbulkan oleh kolagen. Respon yang sama didapati pada tikus yang diberi antibodi anti IL-10. Sebaliknya, pemberian IL-10 secara bermakna mengurangi tingkat keparahan arthritis (Verri 2006).

Telah dilaporkan bahwa pada pasien–pasien sepsis kadar IL-10 dan IL-6 tampak sama-sama meningkat, dan diyakini bahwa intensitas dari respon inflamasi berhubungan derajat aktivasi dari makrofag maupun monosit (Marchant, 1994).

Beberapa penelitian telah mendemonstrasikan bahwa IL-10 dapat menghambat produksi sitokin pro-inflamasi. Karena itu, sitokin anti-inflamasi IL-10 diyakini berperan penting dalam mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi yang berlebihan. Selama dan setelah pembedahan (cedera jaringan), kadar sitokin anti-inflamasi ini juga ikut meningkat juga bersama-sama dengan sitokin pro-inflamasi untuk mempertahankan keseimbangan sistem imun dan melalui beberapa reaksi yang kompleks (Takumi , 1999).

Efek anti hipernosiseptif IL-10 juga didapatkan pada model inflamasi yang dipicu oleh *carrageenan,* suatu polisakarida. Injeksi lokal tunggal IL-10 menghilangkan hipernosisepsi mekanis yang ditimbulkan oleh pemberian *carrageenan* pada kaki belakang tikus. IL-10 menghambat hipernosisepsi yang dipicu oleh pemberian lokal TNF-α, IL-1β atau IL-6. (Vierri 2006)

Selain itu, hipernosisepsi oleh PGE_2 juga tidak dihambat oleh IL-10, hal ini dijelaskan dengan kerja PGE_2 yang secara langsung mensensitisasi nosiseptor. Namun, hambatan oleh IL-10 bergantung pada dosis hipernosisepsi oleh bradikinin, dimana pada tikus tampaknya bergantung pada pelepasan sitokin. Selain efek inhibisi IL-10 terhadap produksi sitokin hipernosisepsi, IL-10 juga menghambat produksi prostanoid. Jadi, hipernosisepsi oleh IL-1β, yang dipengaruhi oleh produksi prostanoid, juga dihambat oleh IL-10 (Vierri, 2006). Dugaan ini diperkuat oleh fakta bahwa IL-10 menghilangkan produksi prostaglandin oleh sel mononuklear darah tepi yang distimulasi oleh IL-1β (Poole, 1995)

Efek inhibisi IL-10 juga ditemukan pada hipernosisepsi termal dan mekanis oleh LPS pada mencit. Pada model ini, efek anti-hipernosiseptif IL-10 berkaitan dengan inhibisi produksi sitokin proinflamasi, karena pelepasan TNF-α, IL-1β dan NGF dihambat oleh IL-10. (Kanaan, 1998).

Pelepasan IL-10 endogen juga dapat bekerja untuk menurunkan proses inflamasi karena pemberian antibodi terhadap sitokin ini menunjukkan peningkatan respon hipernosiseptif dan juga efek inflamasi lainnya. Jadi, pemberian IL-10 dapat menjadi hal yang efektif dan menguntungkan untuk menghambat nyeri inflamasi dan neuropatik (Vierri, 2006).

C-Reactive Protein

C-Reactive Protein (CRP) adalah salah satu protein fase akut yang terdapat dalam darah normal yang kadarnya akan meningkat bila terjadi proses inflamasi. CRP telah digunakan sebagai penanda inflamasi akut, diproduksi oleh hati sebagai respon terhadap kerusakan jaringan dan infeksi. Kadar CRP pada

plasma telah dilaporkan berhubungan paralel dengan besarnya kerusakan jaringan, infeksi dan sepsis. Kadar CRP sangat sensitif terhadap inflamasi (Heper, 2006)

CRP memiliki berbagai macam efek yang berhubungan dengan imunitas, inflamasi dan koagulasi. Fungsi CRP sebenarnya belum diketahui pasti. Sebagai suatu molekul pengenalan, CRP dapat mengikat berbagai macam seluler dan struktur molekul, termasuk komponen ganda mikroorganisma. CRP mengaktivasi komplemen dan memiliki efek fungsional pada sel fagositik saat betinteraksi dengan reseptor immunoglobulin. CRP tampaknya memegang peranan penting pada lini pertama mekanisme pertahanan tubuh. (Pepys, 2003)

Kaskade sitokin merupakan kunci penting dan dimulai dengan dilepaskannya sitokin IL-1 dan TNF-α dari makrofag yang teraktivasi dan monosit yang ada dijaringan yang akan menstimulasi pelepasan sitokin IL-6. Konsentrasi IL-6 dalam plasma setelah trauma dapat dideteksi dalam 60 menit dan mencapai kadar puncak antara 4-6 jam dan bertahan hingga 10 hari. IL-6 merupakan sitokin pro-inflamasi utama dan responsif untuk menginduksi protein fase akut seperti CRP, α2 makroglobulin serta anti proteinase lainnya di hepar (Sheeran, 1997).

CRP akan meningkat kadarnya bila terjadi proses peradangan (inflamasi) atau bila ada kerusakan jaringan (nekrosis) yang disebabkan oleh penyakit infeksi maupun yang bukan disebabkan oleh infeksi. CRP pertama kali pada tahun 1930 sebagai fraksi polisakarida soma[illegible]onspesifik[illegible]ng diekstraksi dari serum penderita yang menderita pneumo[illegible]Awalnya [illegible] disebut fraksi C karena protein ini mam[illegible]mengikat dan[illegible]presipit[illegible]om C (karbon) gugus polisakarida dari k[illegible]treptococcu[illegible]monia ([illegible]2003)

CRP merupakan bagian dari protein pentraksin nonspesifik, salah satu dari protein fase akut, mengandung lima sub unit polipeptida nonglikosidase identik terdiri dari 206 residu asam amino dan berikatan satu sama lain secara non kovalen membentuk satu molekul berbentuk cakram pentamer dengan berta molekul 110-150 kDa. Protein ini disintesa di hati sebagai respon terhadap peradangan atau kerusakan jaringan. Kecepatan normal sintesanya adalah 1-10 mg perhari. Sintesia CRP ekstrahepatis yaitu di neuron, plak atherosclerosis, monosit dan limakrofagosit juga telah dilaporkan. Protein fase akut ini berperan sebagai mediator inflamasi dan sebagai anti proteinase dan promosi perbaikan jaringan. (Pepys, 2003)

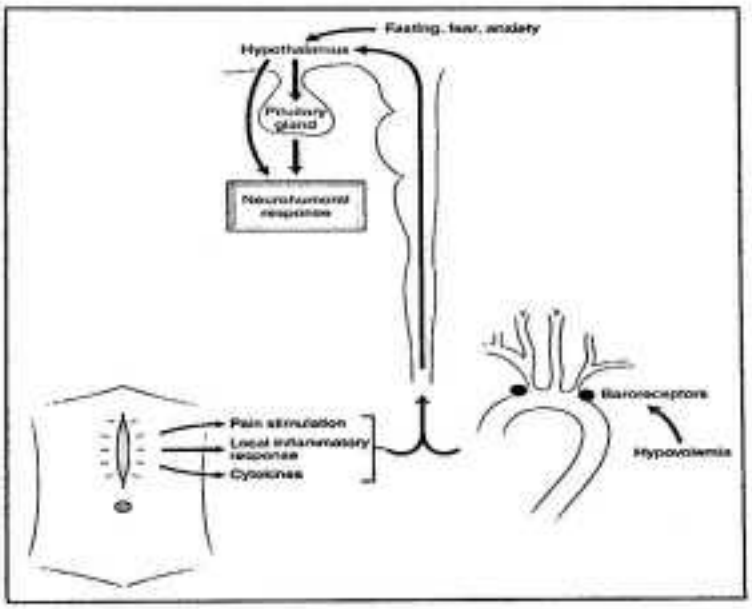
Sekresi meningkat kuantitasnya dalam 6 jam pada stimulus akut inflamasi. Konsentrasi plasma dapat meningkat paling sedikit 2 kali lipat tiap 8 jam dan mencapai puncak setelah 50 jam. Pada orang sehat, CRP terdapat dalam plasma dalam jumlah yang sangat kecil (±0,8 mg/l) tetapi kadarnya dapat meningkat cepat hingga 300-500mg/l dalam waktu 48 jam saat terjadi infeksi dan inflamasi. Waktu paruh biologi CRP adalah 19 jam, yang akan berkurang hingga 50% per hari setelah stimulus fase akut dihilangkan. (Pepys, 2003) Peningkatan nilai CRP tidak spesifik untuk beberapa keadaan namun sebagai marker inflamasi nampaknya sensitif (lebih dari 90%). (Heper, 2006)

F. KORTISOL PADA NYERI PEMBEDAHAN

Seperti telah disebutkan sebelumnya bahwa respon stres diinisiasi oleh dua mekanisme yaitu input *neuronal aferen* dari lokasi cedera dan melalui sintesa sitokin oleh makrofag dan monosit pada lokasi jaringan cedera yang tidak hanya melibatkan somatic tapi juga otonom dimana respon terhadap trauma seperti

pembedahan adalah suatu integrasi yang kompleks yang dirancang untuk pemulihan jaringan yang cedera, pencegahan infeksi dan perbaikan homeostasis (Desborough, 2000).

Respon terhadap nyeri terintegrasi di dalam korteks melalui traktus spinotalamikus dan thalamus, bersamaan dengan transmisi ke hipotalamus dan pusat simpatis medulla yang menyebabkan aktivasi neuroendokrin sentral dan regional (Gambar 6) (Shield and Redmond, 2006).

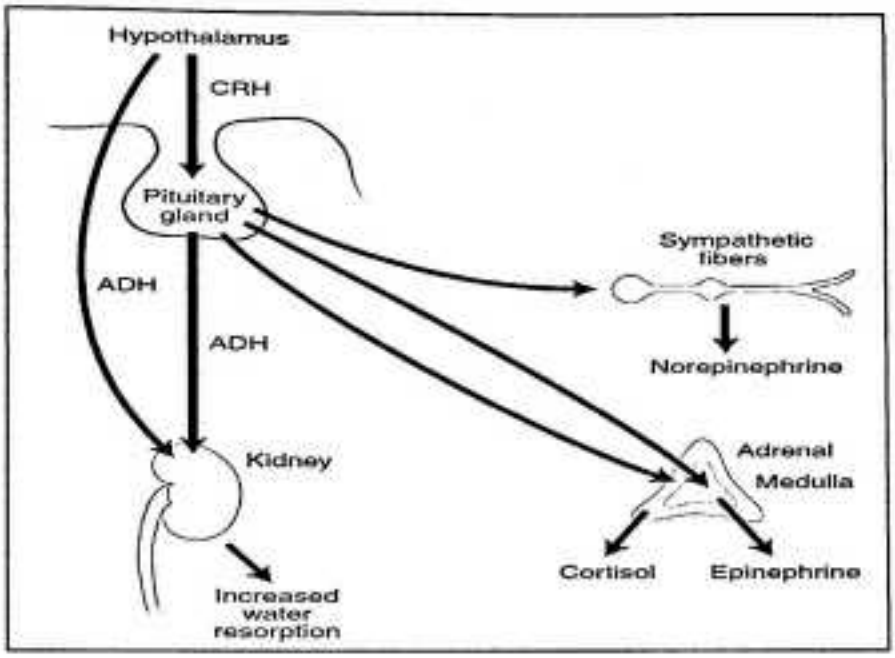


Gambar 6. Stimulasi nyeri, respon inflamasi dan sitokin mengaktivasi respon neurohumoral (Dikutip dari : Shield CJ, Redmond P. The neurohumoral, inflammatory, and coagulation response to surgery. In: Postoperative pain management: an evidence-based guide to practice. Shorten G, editor. Saunders Elseiver; Philadelphia 2006: 27-33)

Setelah suatu perlukaan jaringan, stimuli neurogen berperan pada hipotalamus dan organ-organ target sekresi atau memprovokasi perubahan pada respon neuroendokrin. Perubahan tersebut disebut respon stres terhadap cedera yang ditandai dengan peningkatan sekresi hormon-hormon katabolik (*kortisol, glukagon, GH, katekolamin*) dan penghambatan mediator anabolik terutama insulin dan testosteron. Perubahan metabolik termasuk glukoneogenesis,

glikogenolisis, proteolisis dan peningkatan penghancuran lemak memberi manfaat jangka pendek pada perlukaan sebagai penambah produksi dan ketersediaan energi. Tapi jika meningkat dan memanjang maka katabolisme pada *respon stress* cenderung merugikan terhadap keluaran pasien karena adanya kehilangan protein berlebihan, pemanjangan penyembuhan serta gangguan imunokompetensi yang mengakibatkan berkurangnya sintesa immunoglobulin dan gangguan fagositosis yang berakibat terjadinya resistensi terhadap infeksi dan gangguan respon imun lain yang dapat terobservasi adalah penurunan jumlah dan fungsi limfosit dan granulosit (Desborough, 2000).

Respon endokrin ditandai dengan peningkatan sekresi hormon-hormon pituitari dan aktivasi sistem saraf simpatis. Perubahan sekresi pituitari memiliki efek sekunder pada target organ. Aktivasi hipotalamus sistem saraf simpatis menyebabkan peningkatan sekresi katekolamin dari medulla adrenal dan pelepasan dari saraf terminal presinaptik. Katekolamin akan meningkat segera setelah cedera dan mencapai konsentrasi puncak dalam 24-48 jam dan tergantung beratnya pembedahan. Kortikotropin merupakan peptide asam amino yang dihasilkan oleh pituitari pada aksis HPA yang berasal dari opiomelanokortin. Berfungsi menstimulasi korteks adrenal untuk mensekresi glukokortikoid sehingga konsentrasi kortisol di sirkulasi meningkat. Pembedahan merupakan salah satu aktivator sekresi ACTH dan kortisol yang kuat dan peningkatan keduanya dapat terjadi pada menit-menit awal dimulainya pembedahan. Sekresi ACTH mendasari respon adrenokortikal terhadap perlukaan yaitu meneruskan dan memperbesar pelepasan kortikosteroid dan mineralokortikoid (Gambar 7) (Desborough, 2000; Sinatra, 1998).

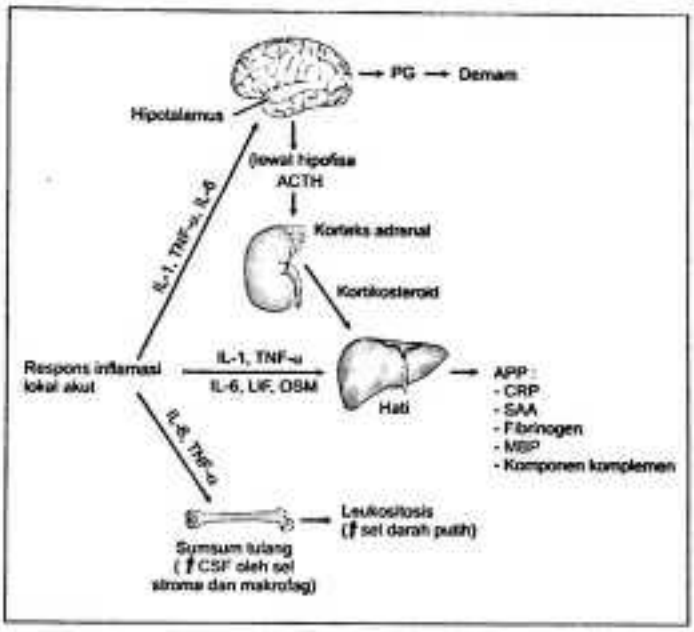


Gambar 7. Pelepasan kortisol sebagai bagian dari respon neurohumoral (Dikutip dari: Shield CJ, Redmond P. The neurohumoral, inflammatory, and coagulation response to surgery. In: Postoperative pain management: an evidence-based guide to practice. Shorten G, editor. Saunders Elseiver; Philadelphia 2006: 27-33)

Kortisol disekresikan oleh korteks adrenal yang secara cepat akan meningkat secara cepat saat pembedahan dimulai sebagai respon terhadap stimulasi yang dipacu oleh ACTH. Meningkat maksimal pada 4-6 jam dan dapat mencapai kadar >1500 nmol/L (nilai dasar 400 nmol/L) dan tergantung beratnya pembedahan. Respon kortisol dapat dimodifikasi dengan intervensi anestesi. Kortisol memiliki efek glukokortikoid yang sangat erat hubungannya dengan aktifitas antiinflamasi. Kortikosteroid menghambat mediator inflamasi terutama prostaglandin (Singh, 2003).

Sitokin IL-1 dan IL-6 dapat menstimulasi ACTH dari sel-sel pituitary *in vitro* yang diisolasi. Pada pasien pascabedah, sitokin-sitokin ini dapat memperbesar sekresi ACTH pituitari dan kemudian meningkatkan pelepasan kortisol dan glukokortikoid memberikan umpan balik negatif dengan terhambatnya produksi sitokin (Gambar 8). Kortisol cukup untuk mendepresi konsentrasi IL-6 selama

pembedahan (Singh, 2003). Hiperglikemia bermakna dan peningkatan kortisol plasma umumnya terobservasi setelah pembedahan (Desborough, 2000), sesuai dengan ditemukan oleh Bromage bahwa pada penderita yang mengalami prosedur ekstensif abdominal atau torakotomi terjadi peningkatan gula darah dan kortisol hingga 65% dan bertahan lebih dari 24 jam pascabedah (Bromage, 1971)



Gambar 8. Respon inflamasi akut, sitokin dan kortisol (Dikutip dari Baratawidjaya KG. Inflamasi. In: Imunologi dasar 6th ed. FKUI; Jakarta 2004: 281)

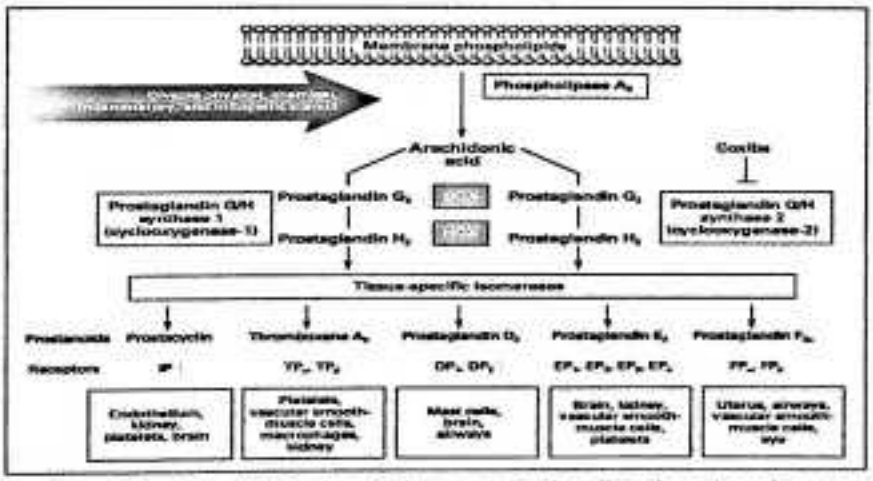
Cascade Inflamasi dan Steroid

Trauma jaringan dan inflamasi dapat menyebabkan peningkatan sintesis prostanoid yang nantinya menyebabkan sensitisasi perifer maupun sentral. Trauma jaringan di perifer dapat meningkatkan kadar prostanoid di daerah tersebut yang langsung berperan pada inflamasi dan nyeri. Prostanoid adalah suatu derivat dari asam arakidon[illegible]oleh posfolipid di membran sel dengan bantuan *enzim p*[illegible]LA2). Selanjutnya akan dikatalisasi oleh[illegible]mbentuk[illegible]Hiller, 2006).

Prostaglandin adalah suatu komponen lipid yang merupakan derivat dari asam lemak. Prostaglandin ditemukan pada hampir semua jaringan dan organ. Diproduksi oleh hampir semua inti sel. Termasuk autokrin dan parakrin yang berfungsi pada trombosit, endotelium dan sel mast. Sintesis prostaglandin merupakan hasil dari oksidasi AA oleh COX-1 dan COX-2. Cyclooxygenase-1 bertanggung jawab pada kadar prostaglandin normal tubuh (Stoelting, 2006; Kawahito, 2007).

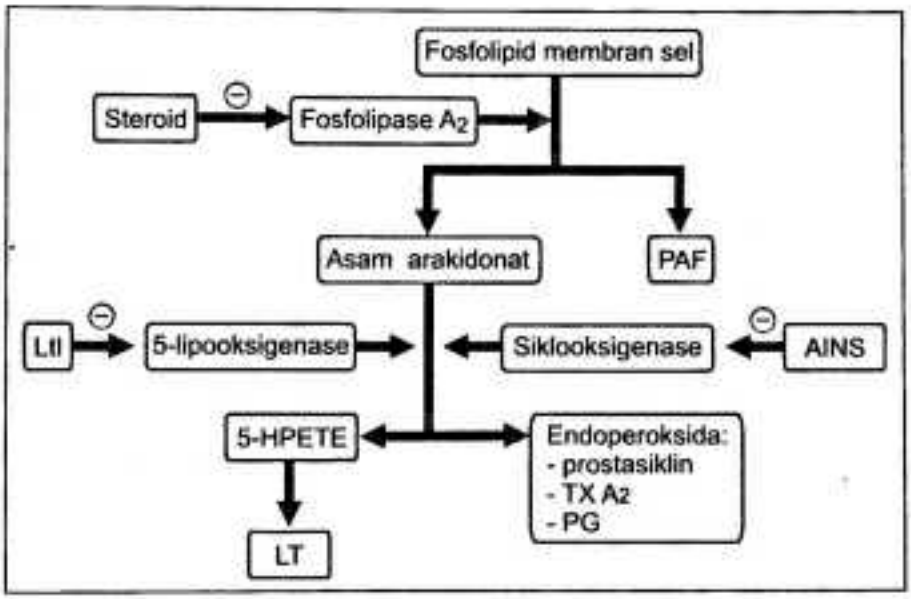
Prostanoid adalah suatu istilah yang digunakan untuk menjelaskan subklas dari eicosanoids yang terdiri dari prostaglandin (mediator inflamasi dan reaksi anafilaktik), tromboxan (mediator dari vasokonstriksi) dan prostacyclin (aktivasi pada penyembuhan fase inflamasi). Prostanoid dilepas setelah disintesis dan langsung berikatan dengan sel target (Kawahito, 2007).

Nilai basal prostanoid sangat penting untuk menjaga fungsi hemostasis di berbagai jaringan terutama di ginjal, mukosa lambung dan tombosit. Pada jaringan lain, produksi prostanoid yang konstitutif rendah dan akan meningkat dalam hitungan menit bila ada stimulus inflamasi (Gambar 9) (Stoelting, 2006, Kawahito, 2007).



Gambar 9. Produksi dan jalur prostaglandin dan tromboxan (Diikutip dari: Kawahito Y. Clinical implication of COX-2 inhibitor. Inflam Reg 2007;27(6):553)

Efek anti inflamasi kortikosteroid melibatkan protein inhibitor (PLA2) yang berperan pada pembentukan prostaglandin dan leukotrien (Gambar 10). Dexamethasone menghambat *cascade* asam arakidonat sehingga menghambar pembentukan prostaglandin dan leukotrien sehingga mengurangi mediator kimiawi yang dapan mengsensitisasi ujung saraf *afferent primer* (Holte K, 2000), selain itu kortikosteroid juga menghambat akumulasi makrofag dan neutrofil di daerah inflamasi sehingga sangat berperan sebagai anti inflamasi (Desborough, 2000).



Gambar 10. Aktivitas Kortikosteroid dan NSAIDs pada cascade asam arakidonat (Dikutip dari Baratawidjaya KG. Immunofarmakologi. In: Imunologi dasar 6th ed. FKUI; Jakarta 2004: 519)

Glukokortikoid telah lama digunakan untuk mengurangi udema dan kerusakan jaringan pada beberapa kondisi seperti pada *inflammatory bowel disease*, arthritis rheumatoid dan beberapa keganasan. Glukortikoid memiliki efek imunomodulator kuat selain juga memiliki efek antiemetic yang biasa digunakan dalam penanganan PONV (Waldron, 2012).

Glukokortikoid secara alami merupakan hormone yang dapat mencegah dan menekan inflamasi dan respon imun ketika diberikan dalam dosis farmakologis. Pada level molekuler, glukokortikoid yang bebas akan dengan mudah menembus membran sel dan berikatan dengan reseptor sitoplasma spesifik. Ikatan ini akan memicu respon modifikasi transkripsi dalam menghasilkan protein dengan aksi steroid berupa inhibisi infiltrasi leukosit ke daerah inflamasi, mempengaruhi mediator inflamasi dan menekan respon imun humoral (Holte K, 2000).

Efikasi glukokortikoid dalam mengurangi nyeri dan inflamasi pasca bedah telah diteliti dengan luas dan dexamethasone memiliki efek analgesia yang kuat terutama pada keadaan terjadi kerusakan jaringan dan kondisi udema perifer yang berlebihan. Efek dexamethasone dinyatakan berhbungan dengan dosis (*dose-dependent effect*) dengan dosis intermediate (0,1-0,2 mg/kgBB) dan dosis tinggi (> 0,21 mg/kgBB) memberikan efek analgesia yang lebih baik dibanding dosis rendah (< 0,1 mg/kgBB). Dosis tunggal dexamethasone di atas 0,1 mg/kgBB dapat memberikan efektifitas analgesia yang baik dengan durasi 48-72 jam (De Oliveira, 2011b). Dosis yang menyerupai dengan dosis yang biasa digunakan dalam mengurangi udema pada bedah otak (Turkoglu OF, 2008).

Dosis tunggal dexamethasone secara bermakna memiliki keuntungan analgesia dalam hal penurunan intensitas nyeri, kebutuhan opioid, dan rescue analgesia, lama rawat PACU dan waktu membutuhkan analgesia pertama. (Baxendale, 1993; Cammpbell, 1991; Fukami, 2009; Thangaswarny, 2010; Buland, 2012; Feroci 2011; Waldron, 2012).

G. ANALGESIA PASCABEDAH

Konsep multimodal analgesia telah diperkenalkan lebih dari satu dekade yang lalu sebagai suatu tekhnik untuk meningkatkan efek analgesia dan mengurangi insiden yang tidak diharapkan terkait dengan penggunaan opioid. Strategi ini menitikberatkan tercapainya analgesia yang optimal dengan cara penambahan analgesia yang bekerja sinergis dari kelas analgetik yang berbeda dan mekanisme yang berbeda seperti penggunaan parasetamol dan NSAID sebagai tambahan pada opioid. Hal ini menyebabkan dosis obat individual berkurang dan menurunnya efek samping yang tidak diharapkan dari obat tertentu yang digunakan intra dan pasca bedah. Telah banyak penelitian yang menunjukan dengan penggunaan multimodal analgesia dapat menurunkan insiden yang tidak diharapkan dari obat, mempercepat waktu pemulihan dan waktu rawat inap rumah sakit, serta mengurangi biaya kesehatan. Saat ini *American Society of Anesthesiologist Task Force on Acute Pain Management* menganjurkan penggunaan analgesia multimodal ini (Sivrikaya, 1998).

Pemikiran penggunaan teknik multimodal analgesia ini untuk mengurangi respon stres akibat operasi, menurunkan nyeri saat bergerak, mempercepat penyembuhan pasca bedah dan meningkatkan perbaikan klinis seiring dengan pengurangan efek samping obat (Singh, 2003).

PARASETAMOL

Parasetamol (asetominofen) merupakan *analgesic-antypiretic* yang tidak termasuk dalam golongan NSAID. Penggunaannya sangat luas dalam penanganan nyeri dan mekanisme kerjanya walaupun belum jelas namun dihubungkan dengan kerjanya pada daerah sentral seperti inhibisi pembentukan prostaglandin pada hipotalamus yang menghasilkan efek antipiretik dan

mekanisme antinosiseptif berupa modulasi dari system serotonergic, efek antagonist dari NMDA dan aktivasi system endocannabinoid serta mekanisme yang berhubungan dengan *nitric oxide.* Parasetamol juga telah ditunjukkan memiliki efek pencegahan pembentukan Prostaglandin pada level transkripsi selular yang tidak berhubungan dengan penghambatan aktifitas *cyclooxygenase* (Macintyre, 2010a).

Sebanyak 10-30% parasetamol plasma terikat protein dan proporsinya tidak berubah pada kelebihan dosis. Parasetamol dimetabolisme utama di hepar melalui jalur hepatik mayor yaitu konyugasi dengan asam glukoronik dan konyugasi dengan asam sulfurik menjadi bentuk metabolit. Sekitar 5-15% fraksi parasetamol dioksidasi oleh CYP2E1 menjadi *N-acetyl benzoquinone imine* (NAPQI) yang merupakan suatu *reactif intermediat.* 90% parasetamol diekskresi lewat urine pada 24 jam utamanya dalam bentuk glukoronida (60-80%) dan sulfat terkonyugasi (20-30%) serta kurang dari 5% dieksresikan lewat urine dalam bentuk tidak berubah (Sivrikaya, 1998).

Dosis terapeutik normal adalah 10-20 mg/kgbb memiliki batas keamanan luas dan toksisitas yang signifikan pada pemberian dosis tunggal 150 mg/kgbb (Sivrikaya, 1998) dan dapat mengurangi konsumsi morfin 22-46% pada pasien yang menjalani bedah mayor ortopedi (Nagaratman , 2007). Kelebihan dosis karena akumulasi merupakan masalah akibat detoksifikasi cadangan NAPQI berkurang dan meningkat resikonya pada pasien tua, neonatus dan pasien dengan penyakit hepar. Alkoholisme, malnutrisi kronik, pemberian bersamaan dengan obat yang menginduksi enzim seperti karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton dan rifampisin meningkatkan resiko kelebihan dosis parasetamol. Secara klinik penggunaan parasetamol sangat efektif sebagai analgesia dan

digunakan secara luas atas banyak indikasi dan dapat digunakan untuk semua usia, dapat ditoleransi dengan baik dan memiliki efek samping yang minimal (Buvanendran and Kroin, 2009).

Parasetamol biasanya digunakan secara oral maupun rektal namun dibutuhkan waktu sekitar satu jam pada pemberian oral. Diperkenalkannya sediaan injeksi intravena parasetamol yang menghasikan konsentrasi plasma yang lebih cepat dan konsentrasi pada susunan saraf pusat yang lebih besar menjadikan parasetamol semakin banyak digunakan dalam pelayanan nyeri akut yang membutuhkan efek analgesia yang lebih cepat dan efektif (McCormack and Power, 2009).

Beberapa peneitian telah menunjukkan efektifitas parasetamol sebagai analgesia, yang menunjukkan efektifitas dosis tunggal parasetamol pada nyeri pascabedah, parasetamol intravena efektif sebagai analgesia pada pascabedah dan efektifitasnya setara dengan NSAID ketorolac dan juga efektif sebagai analgesia bila diberikan bersamaan dengan opioid yang menunjukkan penurunanan kebutuhan opioid 20-30%. Sebuah Meta-analisa menunjukkan bahwa terjadi penurunan kebutuhan morfin PCA (Macintyre , 2007).

OPIOID MORFIN

Opioid merupakan suatu istilah yang digunakan untuk menggambarkan semua zat eksogen, baik alami maupun sintetik, yang terikat secara spesifik pada reseptor opioid dan menghasilkan beberapa efek agonis (mirip morfin). Opioid sangat unik dalam menghasilkan analgesik tanpa harus kehilangan sentuhan, proprioseptif, atau kesadaran (Stoelting, 2006).

Opioid bekerja sebagai agonis reseptor opioid stereospesifik dalam SSP dan di luar SSP yaitu pada jaringan perifer. Opioid menyerupai kerja ligand

reseptor opiod peptide endogen (yaitu endorphin) dengan mengikat pada reseptor opioid, menghasilkan aktivasi sistem modulasi nyeri (antinosiseptif). Efek utama aktivasi reseptor opioid adalah penurunan jumlah neurotransmisi, yang kebanyakan berakibat pada penghambatan pelepasan neurotransmitter (yakni asetilkolin, dopamine, norepinefrin, substansi P) di presinaptik. Efek aktivasi reseptor opioid adalah peningkatan konduktansi kalium, yang menyebabkan hiperpolarisasi membran seluler. Penurunan transmisi kolinergik dalam SSP dapat berakibat dalam penghambatan pelepasan asetilkolin dari ujung saraf yang diinduksi opioid, menyebabkan analgesik kuat dan efek samping opioid lainnya (seperti depresi pernafasan) lainnya (Stoelting, 2006, Murphy, 2006).

Reseptor opioid diklasifikasikan sebagai reseptor μ(*mu), delta,* dan *kappa.* Reseptor ini berasal dari turunan reseptor pasangan protein guanine (G), yang aktifasinya menyebabkan penghambatan adenilsiklase dan penghambatan pergerakan ion melewati saluran kalsium dan kalium yang berakibat penurunan aktifitas neuronal saraf pusat. Reseptor μ (MOR atau OP_3) merupakan reseptor utama yang bertanggung jawab untuk analgesia perifer, spinal dan supraspinal (Stoelting, 2006, Murphy, 2006).

Hal yang menarik untuk membahas bagaimana opioid dan hubungan antara imun dan sistem saraf. Jika di jaringan terjadi inflamasi perifer maka peptida opioid seperti beta-endorphin, met-enkefalin, dinorfin dan endomorfin diproduksi oleh leukosit dan ditemukan banyak pada subpopulasi leukosit seperti limfosit monosit dan granulosit di darah perifer, limfonodus yang terinflamasi maupun tidak dan juga di tempat secara eksperimental terinduksi atau terjadi inflamasi klinis (Rittner, 2008).

Peptida opioid dapat terikat pada reseptor opioid pada neuron sensoris yang disintesa pada akar dorsalis ganglia dan diangkut intraakson ke ujung saraf perifer. Pada awal inflamasi, granulosit merupakan sumber utama produksi peptida opioid dan pada inflamasi lanjut didapatkan monosit dan makrofag merupakan penyedia predominan peptida opioid (Rittner, 2008).

Semua limfosit mampu untuk memproduksi substansi yang menyerupai endorphin. Limfosit T mengakumulasi proenkefalin m-RNA teraktifasi; enkefalin, yang juga dilepaskan oleh sel T teraktifasi pada sebuah respon imun yang beraksi sebagai limfokin untuk menarik limfosit ke jaringan cedera dan manjadi sinyal antara system imun dan neuroendokrin (Krajnik, 1998). Telah lama diketahui bahwa opioid mensupresi sekresi hormon-hormon hipotalamus dan pituitary (Carr and Serou, 1995). Opioid memodulasi respon stres endokrin melalui efek analgesia dan dengan efeknya pada reseptor yang ada di hipotalamus dan batang otak. Stimulasi reseptor mu opioid sentral di hipotalamus mensupresi respon aksis HPA dan juga berpengaruh pada aktifitas system saraf otonom. Aliran vagal meningkat tapi efek bervariasi pada aliran simpatis juga pernah dilaporkan. Disebutkan bahwa efek terhadap simpatis tergantung area nukleus hipotalamus yang distimulasi (Mols, 2007).

Peptida opioid dapat meregulasi proliferasi limfosit T dan aktifitas sitotoksik sel NK, mensupresi produksi antibodi limfosit dan terikat pada kompleks imun terminal. Secara umum, opioid eksogen cenderung mensupresi saat opioid endogen justru kerapkali menstimulasi sistem imun namun efek imunoregulatornya dapat dihambat dengan antagonis opioid (Krajnik, 2008).

Morfin mengganggu aggregasi granulosit dan mensupresi mekanisme pengrusakan intraseluler oleh aktifitas monosit. Afinitas spesifik yang tinggi pada

reseptor opioid μ-2 ditemukan pada monosit manusia dan opioid endogen menghilangkan efek stimulasi TNF-alfa dan IL-1a pada sel monosit. Morfin nampaknya menurunkan respon imun dengan mengurangi kemotaksis dan adhesi sel tapi efek opioid endogen secara kompleks sangat berbeda (Krajnik, 2008).

Morfin secara relatif merupakan fenantren hidrofilik derivatif yang dapat diberikan secara oral, rectal, topical, parenteral dan jalur neuroaksial. Standar dosis parenteral dewasa adalah 10 mg meskipun banyak faktor yang mempengaruhinya dan dosis tersebut hendaknya dititrasi untuk mencapai efek yang diinginkan. Dosis morfin kerja singkat yang digunakan untuk menghilangkan nyeri akut diberikan 1/6 dosis harian. Waktu paruh plasma morfin sekitar 3 jam dan durasi analgetiknya 4-6 jam (Aitkenhead, 2005).

Morfin dimetabolisme oleh *transferase-glukoronil-UDP mikrosomal* (UDPGT) yang ditemukan di hepar, ginjal dan usus. Beberapa metabolit tersebut memiliki efek secara klinis. Meskipun konyugasi morfin di hepar ada fakta yang menyatakan bahwa bagian ekstrahepatik juga merupakan hal penting misalnya ginjal, traktus gastrointestinal. Sisi konyugasi molekul bervariasi menyebabkan terbentuknua metabolit yg bervariasi pula. Setelah glukoronidasi, metabolit diekskresikan ke dalam urine atau empedu bergantung berat molekul dan polaritasnya, dimana lebih dari 90% metabolit morfin diekskresikan di dalam urine. Metabolit utama adalah morfin-6-glukoronida (60-80%) dan memiliki efek eksitatorius melalui kerja di susunan saraf pusat yang tidak berkaitan dengan reseptor opioid. M-6-G aktif pada reseptor MOP menghasilkan analgesia dan berbagai efek lainnya yang berkaitan dengan MOP. Jenis tersebut secara signifikan lebih poten daripada morfin. Oleh karena itu M-6-G menghasilkan efek-efek klinis yang signifikan meskipun hanya 10 % morfin yang dimetabolisme pada

jalur tersebut. Karena diekskresikan melalui ginjal dapat terjasi akumulasi pada pasien dengan gangguan ginjal sehingga dapat terjadi depresi napas. Bukti terbaru menunjukkna bahwa akumulasi metabolit morfin khususnya M-6G menjadi signifikan jika bersihan kreatinin menurun hingga 50ml/menit atau kurang (Aitkenhead, 2005).

PATIENT CONTROLLED ANALGESIA (PCA)

Istilah *patient controlled analgesia* (PCA) umumnya diartikan sebagai metode untuk penanganan nyeri akut yang menggunakan alat infus elektronik yang memungkinkan penderita untuk mengatur sendiri pemberian obat analgesia sesuai kebutuhannya. Dibandingkan dengan analgetik konvensional (i.m., s.c., atau i.v.), PCA memberikan hasil bebas nyeri yang lebih baik dan kepuasan penderita yang lebih besar, tanpa peningkatan efek samping dan komplikasi yang mungkin tejadi (Macintyre and Schug, 2007).

Pompa PCA dikontrol dengan mikroprosesor elektonik yang fleksibel dan penggunaannya melalui parameter yang telah diprogram. Sangat perlu untuk memaksimalkan efisiensi dan keamanan teknik analgesia ini oleh karena itu penting untuk memperhatikan peranan dari setiap variabel parameter dan rasional dalam memilih pengaturan tertentu. Adapun parameter-parameter tersebut adalah: (Macintyre and Coldrey, 2009)

1. *Dosis bolus*

   Adalah sejumlah obat analgetik yang diterima pasien sesuai kebutuhannya. Penentuan dosisnya sangat mempengaruhi keberhasilan teknik ini. Dosis bolus optimal adalah dosis yang menetap dan memeberikan efek analgesia yang memuaskan tanpa efek samping. Beberapa penelitian untuk menentukan dosis optimal pada morfin yaitu didapatkan bahwa sebagian

jalur tersebut. Karena diekskresikan melalui ginjal dapat terjasi akumulasi pada pasien dengan gangguan ginjal sehingga dapat terjadi depresi napas. Bukti terbaru menunjukkna bahwa akumulasi metabolit morfin khususnya M-6G menjadi signifikan jika bersihan kreatinin menurun hingga 50ml/menit atau kurang (Aitkenhead, 2005).

PATIENT CONTROLLED ANALGESIA (PCA)

Istilah *patient controlled analgesia* (PCA) umumnya diartikan sebagai metode untuk penanganan nyeri akut yang menggunakan alat infus elektronik yang memungkinkan penderita untuk mengatur sendiri pemberian obat analgesia sesuai kebutuhannya. Dibandingkan dengan analgetik konvensional (i.m., s.c., atau i.v.), PCA memberikan hasil bebas nyeri yang lebih baik dan kepuasan penderita yang lebih besar, tanpa peningkatan efek samping dan komplikasi yang mungkin tejadi (Macintyre and Schug, 2007).

Pompa PCA dikontrol dengan mikroprosesor elektonik yang fleksibel dan penggunaannya melalui parameter yang telah diprogram. Sangat perlu untuk memaksimalkan efisiensi dan keamanan teknik analgesia ini oleh karena itu penting untuk memperhatikan peranan dari setiap variabel parameter dan rasional dalam memilih pengaturan tertentu. Adapun parameter-parameter tersebut adalah: (Macintyre and Coldrey, 2009)

1. *Dosis bolus*

   Adalah sejumlah obat analgetik yang diterima pasien sesuai kebutuhannya. Penentuan dosisnya sangat mempengaruhi keberhasilan teknik ini. Dosis bolus optimal adalah dosis yang menetap dan memeberikan efek analgesia yang memuaskan tanpa efek samping. Beberapa penelitian untuk menentukan dosis optimal pada morfin yaitu didapatkan bahwa sebagian

besar pasien yang menggunakan dosis 0,5 mg tidak mendapatkan efek analgesia yang diharapkan sementara pasien yang mendapatkan 2 mg terjadi peningkatan efek depresi napas, sehingga disimpulkan dosis bolus optimal morfin adalah 1 mg.

2. *Lockout interval*

Suatu bentuk penundaan waktu antara dosis terakhir yang diberikan dan dosis yang mungkin akan diberikan selanjutnya dimana mesin tidak akan memberikan sejumlah dosis lagi hingga pasien mengalami keluhan selanjutnya. Tujuannya adalah meminimalkan efek samping karena melindungi pasien dari pemberian dosis berulang-ulang dalam waktu singkat. Suatu penelitian mengamati efek variasi *lockout interval* didapatkan 7-11 menit untuk mofin dan 5-8 menit untuk fentanyl yang memberikan efek analgesia tanpa kecemasan dan efek samping.

3. Dosis *loading*

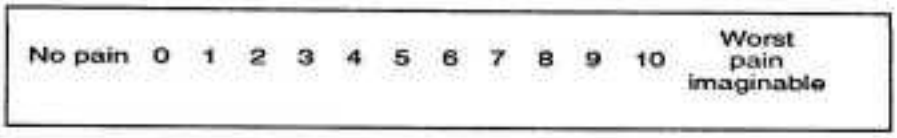
Merupakan dosis sejumlah obat yang diberikan untuk mencapai kadar awal yang berefek analgesia. Perbedaan yang cukup besar pada kebutuhan dosis *loading* dan dilakukan titrasi pada setiap individu untuk menentukan dosisnya.

Waktu yang dibutuhkan untuk mendapatkan analgesia pertama dan penggunaan analgesia pasca bedah juga digunakan dalam pengukuran nyeri pada penelitian klinik dengan metode PCA sebagai standar. Hal ini sesuai asumsi bahwa *jumlah dosis analgesia* yang diterima oleh pasien pada suatu periode tertentu menunjukkan intensitas nyeri yang dirasakan oleh pasien dan jumlah total dosis analgesia PCA yang digunakan merupakan data numerik yang mudah dianalisis (Iohom, 2006).

H. PENILAIAN INTENSITAS NYERI

Nyeri adalah sesuatu yang bersifat subyektif dan dapat diukur dengan berbagai cara. Semua tes nyeri juga bersifat subyektif yang membutuhkan kerjasama dengan penderita untuk menentukan tingkat nyerinya. Yang paling sering digunakan adalah *Numerical Rating Scale* (NRS) karena mudah, dan sensitive terhadap sedikit perubahan intensitas nyeri dan berkorelasi dengan nilai Visual Analogue Scales yang juga banyak digunakan dalam penelitian klinik (Iohom, 2006).

Penilaian dilakukan dengan cara meminta subyek menunjukkan suatu titik pada garis tersebut yang mengindikasikan intensitas nyeri yang dirasakan. Garis tersebut berskala 0-10 dengan nilai 0 adalah tidak adanya rasa nyeri dan 10 adalah nyeri paling berat yang dirasakan (Gambar 11) (Lohom, 2006).



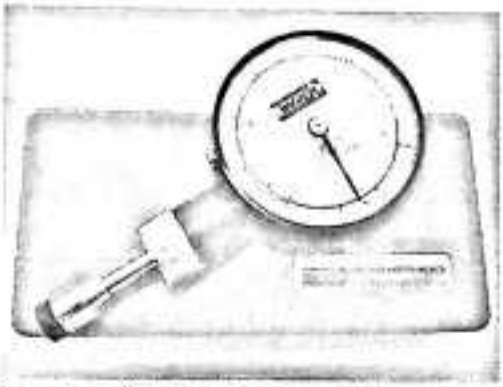
Gambar 11. *Numerical Rating Scale* (NRS) (Dikutip dari: Iohom G. Clinical assessment of post operative pain. In: Post operative pain management: an evidence –based guide to practice. Shorten G, editor. Saunder Elseiver; Philadelphia 2006: 111)

PRESSURE PAIN THRESHOLD (PPT)

Ambang batas (*pain threshold*) nyeri didefenisikan sebagai pengalaman nyeri yang dapat dirasakan oleh pasien secara tepat. Ambang batas adalah pengalaman yang benar-benar dirasakan oleh pasien saat ada suatu intensitas pengukuran yang diberikan yaitu berupa faktor luar. Tetapi sudah menjadi hal yang biasa bagi peneliti untuk mendefinisikan ambang batas nyeri dengan stimulus. Dalam psikofisik, ambang batas didefenisikan sebagai 50% dari stimulus yang ada yang dapat dikenali sebagai rasa nyeri. Penilaian ambang batas nyeri

adalah aspek klinis dari berbagai penelitian nyeri pada manusia termasuk menilai terjadinya hiperalgesia (Parhizgar and Ekhtiari, 2010).

Ambang batas nyeri tekan timbul pada titik transmisi minimal tekanan yang diberikan dan dirasakan sebagai nyeri. *Pressure algometer* (PA) sederhana yang dapat digunakan dengan penekanan pada area tertentu. (Gambar 12). Algometer merupakan alat yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi batas tekanan dan batas elastisitas nyeri tekan (Parhizgar, 2010).

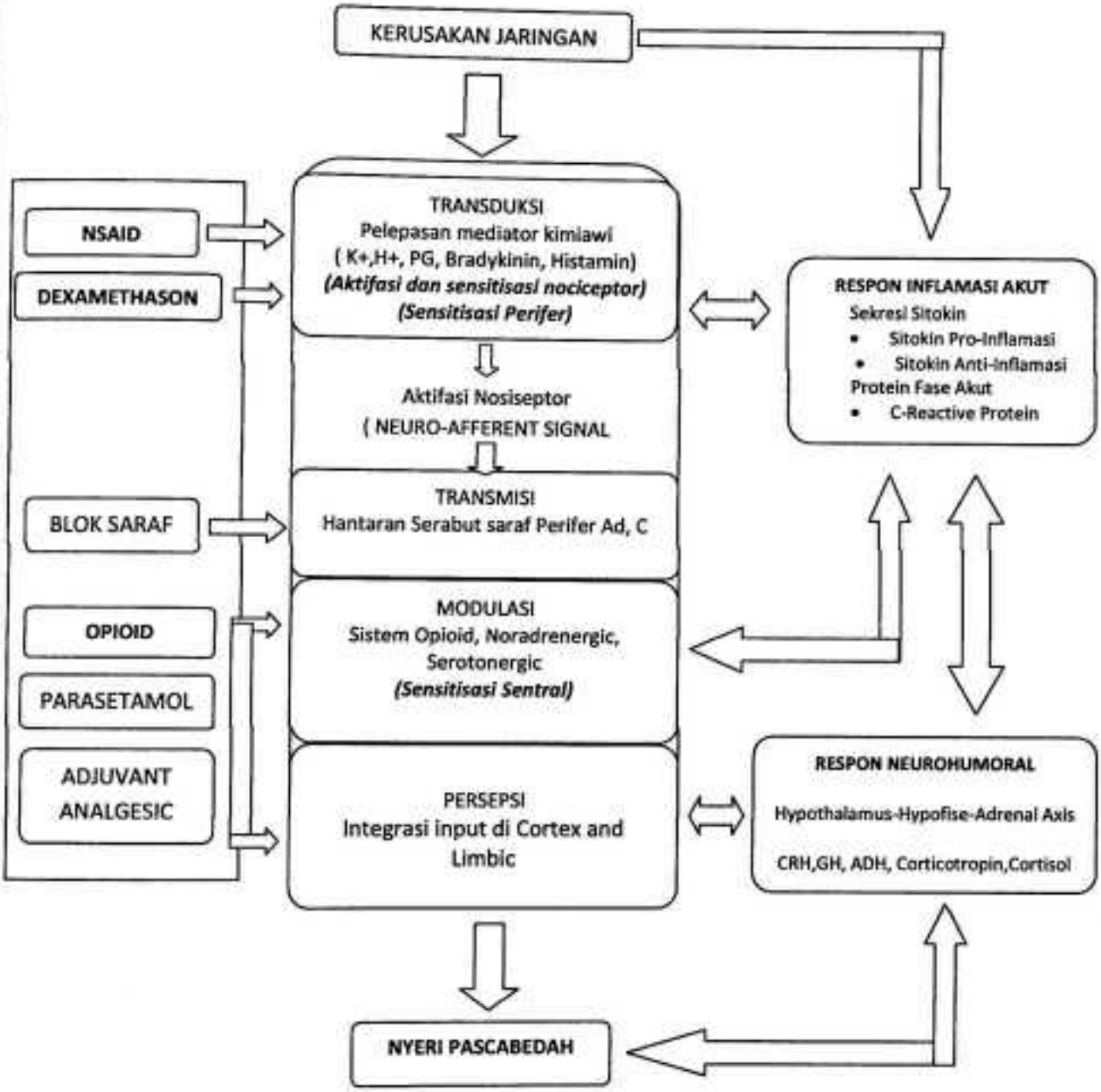


Gambar 12. Alat Pressure Algometer

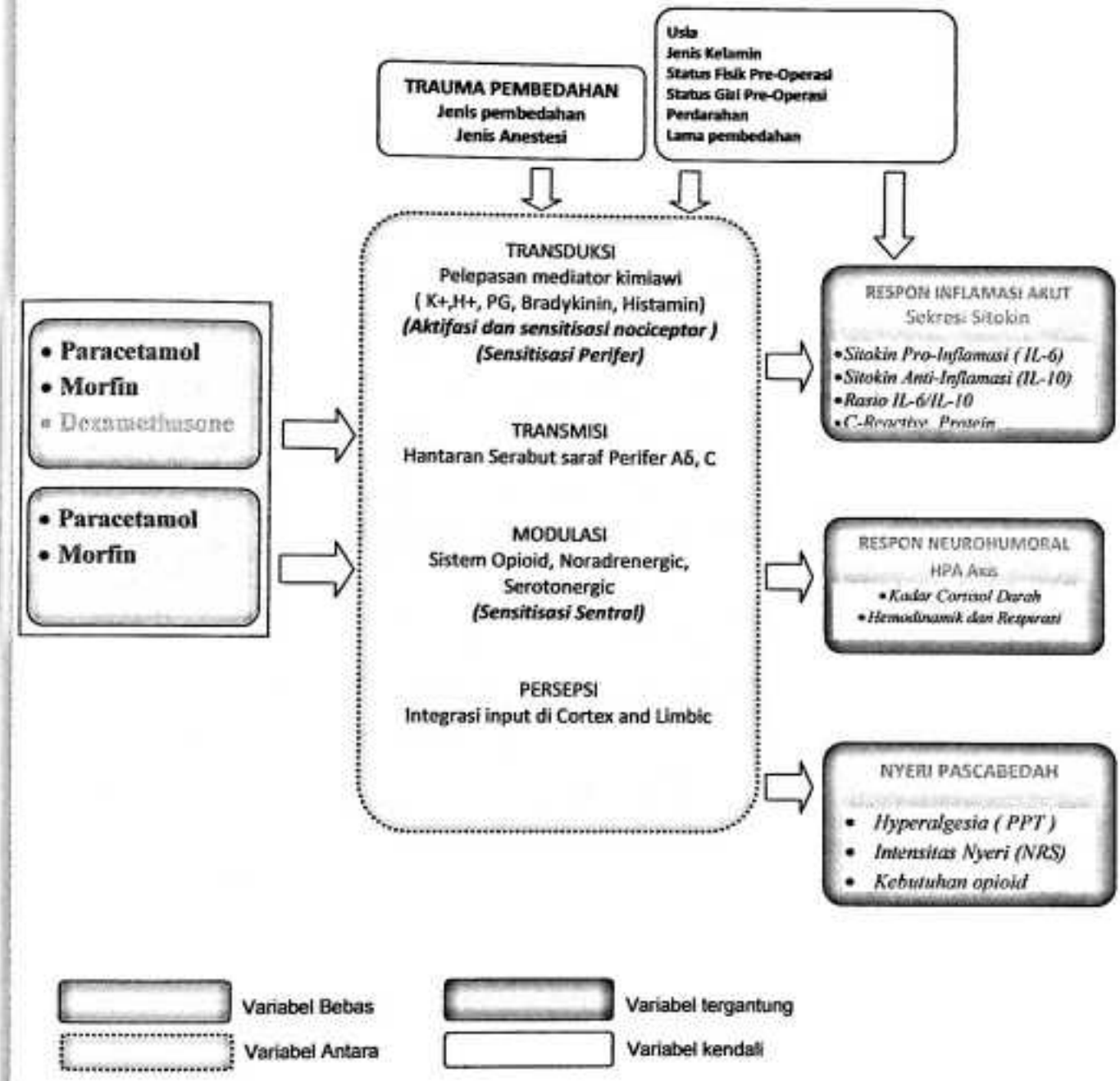
Algometer dapat digunakan untuk menilai besarnya tekanan yang dapat menimbulkan nyeri atau ambang nyeri yang disebut *pressure pain treshold.* Tekanan yang digunakan adalah tekanan minimal yang menimbulkan nyeri sehingga dapat digunakan untuk mengukur intensitas nyeri pada trigger point atau daerah tertentu (Park, 2011). Fisher (1987) menyatakan nilai threshold kurang atau sama dengan 3 kg (29,5 N) dikatakan abnormal.

Prosedur pengukuran PPT menghasikan pembacaan angka *tenderness* (sensitivitas terhadap nyeri) seseorang dan hasilnya sangat berguna pada beberapa situasi klinis. Hal ini memungkinkan untuk mengukur pemulihan juga kecepatan pemulihan (Parhizgar and Ekhtiari, 2010) dan ada korelasi positif antara nilai PPT dengan perbaikan nyeri yang dinilai dengan VAS (Penas, 2006).

BAB III
KERANGKA TEORI



BAB IV
KERANGKA KONSEP



BAB V

METODOLOGI PENELITIAN

A. RANCANGAN PENELITIAN

Penelitian ini merupakan suatu penelitian eksperimental klinik yang dilakukan secara uji acak tersamar ganda.

B. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN

Penelitian dilakukan di RS dr. Wahidin Sudirohusodo dan RSP UNHAS mulai bulan Desember 2013 setelah persetujuan etik oleh Komisi Etik Penelitian FKUH-RSWS sampai dengan jumlah sampel terpenuhi.

C. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN

Populasi Penelitian

Populasi yang termasuk dalam penelitian ini adalah pasien yang akan menjalani prosedur pembedahan elektif ortopedi tungkai bawah yang dilakukan pada instalasi bedah sentral RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo.

Sampel Penelitian

Sampel diseleksi secara acak konsekutif dari semua populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan setuju ikut serta dalam penelitian ini.

D. KRITERIA INKLUSI

a. Akan menjalani pembedahan elektif ortopedi tungkai bawah
b. PS ASA 1-2
c. Usia 20-50 tahun

d. Indeks Massa Tubuh 18,5-25 kg/m^2

e. Setuju dilakukan teknik anestesi spinal

f. Ada persetujuan dari dokter primer yang merawatnya

E. KRITERIA EKSKLUSI

a. Riwayat alergi terhadap obat yang akan digunakan

b. Riwayat ulkus dan perdarahan lambung

c. Menderita penyakit kardiovaskular, metabolik, sirosis hepar dan gagal ginjal.

d. Leukositosis atau leukopeni

e. Mengalami demam (suhu di atas 37,8 °C)

f. Penggunaan NSAID atau kortikosteroid (penggunaan terakhir kurang dari 2 hari sebelum operasi)

g. Tidak memahami cara penggunaan mesin PCA

F. KRITERIA DROP-OUT

a. Komplikasi anestesi dan pembedahan

b. Durasi operasi lebih dari 180 menit

c. Konversi teknik anestesi spinal ke teknik anestesi lain

d. Dilakukan tindakan operasi ulang dalam 24 jam pasca bedah

G. BESARAN SAMPEL

Besar sampel ditentukan dengan menggunakan rumus untuk uji hipotesis pada dua kelompok independen (Madiyono dan Sudigdo, 2008).

$$n1 = n2 = 2\left(\frac{(Za + Zb)s}{(x1 - x2)}\right)^2$$

simpang baku (s) kebutuhan analgesia opioid pada penelitian sebelumnya oleh Kim , 2001 dengan PCA morfin sebesar 4,3.

Tingkat kesalahan alpha ditentukan 0,05 dengan Za dua arah = 1,96 ; dengan power 80% didapatkan Zb = 0,842.

Perbedaan hasil klinis ditetapkan 20% dengan asumsi kemampuan obat-obat non-opioid sebagai "opioid *sparing effect*" sekitar 10-30% dianggap bermakna (peneliti mengambil nilai 20% dari total kebutuhan opioid 24 jam pada kelompok morfin Penelitian Kim , 2001, 20/100 x 27 = 5,4).

$$n1 = n2 = 2\left(\frac{(1,96 + 0,842)4,3}{(5,4)}\right)^2 \quad n1 = n2 = 13,8$$

Sehingga diperlukan sampel sebanyak 14 perkelompok; pada penelitian ini dilakukan pada 15 sampel pada masing-masing kelompok.

H. CARA PEMILIHAN SAMPEL

Cara pengambilan sampel adalah *consecutive sampling* yaitu subyek penelitian diperoleh berdasarkan urutan masuknya di rumah sakit

I. METODE KERJA

Alokasi subyek

Subyek penelitian terdiri dari:

a. Kelompok perlakuan yang mendapatkan parasetamol 1 gram *drips* selama 15 menit sebelum akhir pembedahan dan dilanjutkan dengan 1 gram *drips* per 6 jam; Dosis inisial morfin 2 mg dilanjutkan dgn morfin

PCA (*bolus dose* 1 mg/ml, *lockout* interval 8 menit, tidak ada *background infusion*) secara PCA selama 24 jam; dan Dexamethasone 8 mg/kgBB (2 cc) intravena sebelum pembedahan dimulai.

b. Kelompok kontrol yang mendapatkan Parasetamol 1 gram drips selama 15 menit sebelum akhir pembedahan dan dilanjutkan dengan 1 gram drips per 6 jam; Dosis inisial morfin 2 mg dilanjutkan dgn morfin PCA (*bolus dose* 1 mg/ml, *lockout* interval 8 menit, tidak ada *background infusion*) secara PCA selama 24 jam; dan NaCl 0,9% 2 cc intravena sebelum pembedahan dimulai.

Cara penelitian

a. Penderita yang memenuhi kriteria penelitian menjalani prosedur persiapan operasi elektif yang berlaku.
b. Malam sebelum operasi pasien diberikan premedikasi alprazolam tablet 5 mg.
c. Pemeriksaan kadar IL-6, IL-10, CRP dan Kortisol sebelum perlakuan yaitu sebelum anestesi dimulai.
d. Anestesi dimulai dengan anestesi spinal menggunakan bupivacaine 15 mg 0,5% dengan jarum spinal Quincke 25 G pada segmen L3-L4. Ketinggian blok dicek dengan *cold test* sampai ketinggian torakal (Th) 10 untuk keperluan operasi ektremitas bawah dan pasien diberikan midazolam 2 mg untuk sedasi.
e. Pada kelompok perlakuan diberikan Parasetamol 1 gr drips dalam 15 menit sebelum akhir pembedahan dan Dexamethasone 8 mg (2 ml) secara perlahan, sementara pada kelompok kontrol diberikan

Parasetamol 1 gr *drips* dalam 15 menit sebelum akhir pembedahan dan NaCl 0,9% 2 ml intravena.

f. Analgesia pascabedah dimulai dengan opioid morfin PCA (*bolus dose* 1 mg/ml, *lockout* interval 8 menit, tidak ada *background infusion*) pada kedua kelompok.

g. Pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan kadar IL-6, IL-10, Kortisol dan CRP pada saat operasi selesai, jam ke-4 dan 24 pasca bedah pada kedua kelompok.

h. Preparasi Spesimen berupa sampel serum

Koleksi Spesimen : Untuk serum, darah dikoleksi dalam BD SST (Serum Separator Tubes) lalu biarkan pada suhu ruang selama 2 jam atau semalaman pada suhu 4 °C. Kemudian sentrifus selama 15 menit dengan kecepatan 1.000 x g.

Penyimpanan spesimen : spesimen serum disimpan dalam suhu -80 ° C untuk jangka waktu tidak lebih dari 12 bulan di Instalasi Laboratoium Sentral RS Wahidin Sudirohusodo Makassar.

i. Dilakukan pencatatan kebutuhan opioid pada 4 dan 24 jam pasca bedah pada kedua kelompok.

j. Dilakukan penilaian intensitas nyeri dengan menggunakan NRS pada 4 dan 24 jam pascabedah pada kedua kelompok.

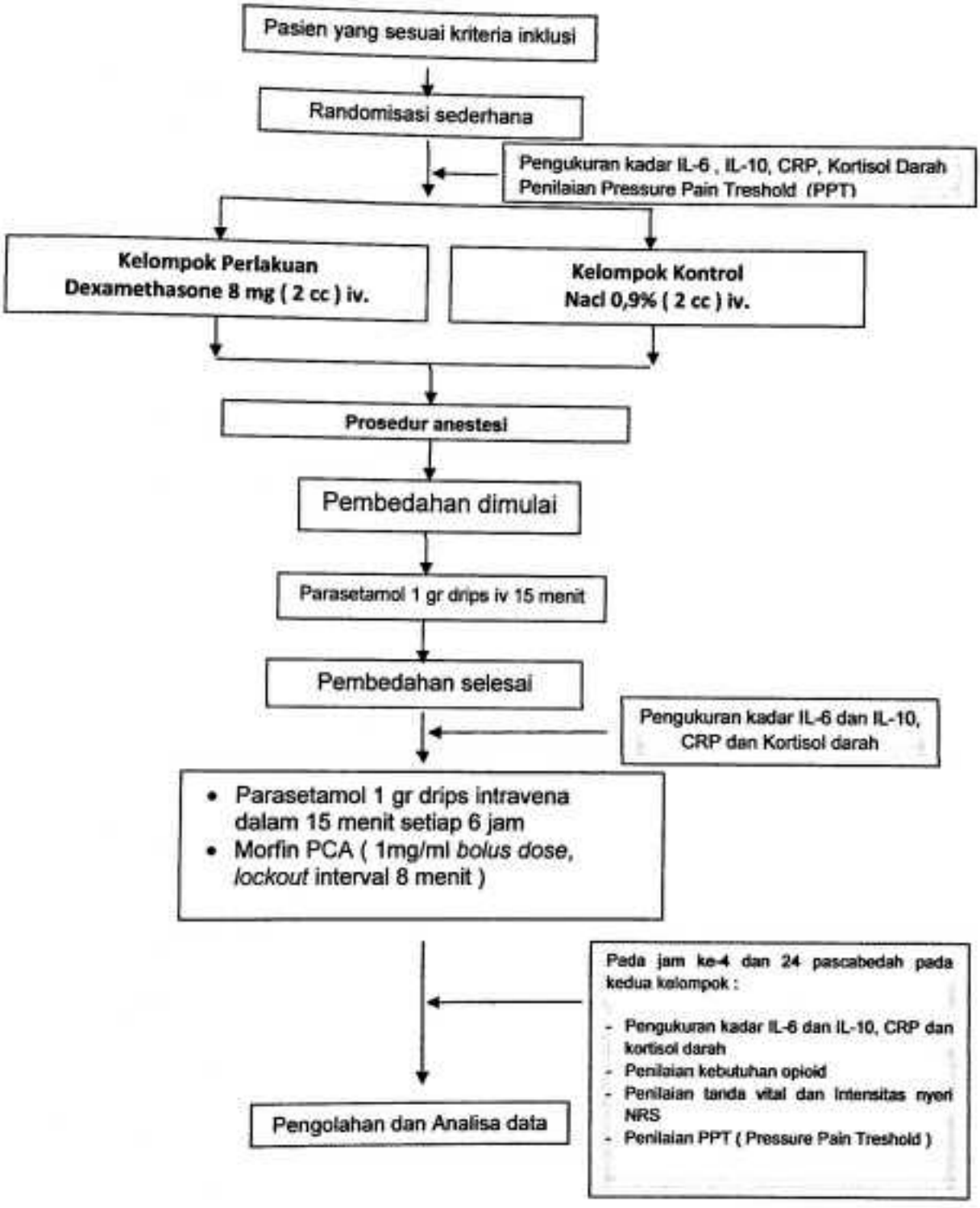
k. Dilakukan penilaian *pressure pain treshold* (PPT) pada 4 dan 24 jam pascabedah sesaat setelah penilaian NRS.

l. Bila terdapat keluhan nyeri pada kedua kelompok dengan nilai NRS lebih dari 4, maka diberikan analgetik tambahan (*rescue*) berupa Fentanyl 1 mcg/kgBB intravena.

m. Selama observasi dilakukan pencatatan kebutuhan analgetik tambahan, efek samping dan tanda vital pada kedua kelompok.

n. Setelah jumlah sampel telah lengkap maka dilaksanakan pemeriksaan kadar serum IL-6 menggunakan *reagent Human* HS IL6 ELISA KIT (R&D System, USA), IL-10 dengan *Human* HS IL10 ELISA KIT (R&D System, USA), CRP dengan *Human* HS ELISA KIT (BioVendor) dan kortisol dengan *CORTISOL immunoassay Kit* (R&D System, USA) di Laboratorium Unit Penelitian Fakultas Kedokteran - Rumah Sakit Universitas Hasanuddin.

J. ALUR PENELITIAN



K. IJIN PENELITIAN DAN ETHICAL CLEARANCE

Penelitian dilaksanakan setelah mendapatkan rekomendasi persetujuan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Surat Rekomendasi Persetujuan Etik No.1764/H4.8.4.5.31/PP36-KOMETIK/2013 tertanggal 20 Desember 2013 dan telah mendapatkan izin pelaksanaan penelitian di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar. Semua penderita yang memenuhi kriteria inklusi diberi penjelasan secara lisan dan menandatangani lembar persetujuan untuk ikut dalam penelitian secara sukarela. Bila karena suatu alasan, penderita berhak mengundurkan diri dari penelitian ini.

L. IDENTIFIKASI VARIABEL DAN KLASIFIKASI VARIABEL

Identifikasi Variabel

a. Status Fisik (PS ASA)
b. Umur
c. Indeks Massa Tubuh
d. Operasi tungkai bawah
e. Lama operasi
f. Jumlah perdarahan
g. *Numerical Rating Scale* (NRS)
h. Kebutuhan morfin PCA pada jam ke-4 dan 24 pascabedah
i. Kadar IL-6 perioperatif
j. Kadar IL-10 perioperatif
k. Kadar CRP perioperatif
l. Kadar Kortisol perioperatif
m. Pressure Pain Treshold

Klasifikasi Variabel

Berdasarkan jenis data dan skala pengukurannya

1. Variabel kategorikal
   a) Variabel nominal
      - Kelompok Kombinasi Parasetamol dan Morfin PCA
      - Kelompok Kombinasi Parasetamol, Morfin PCA dan Dexamethasone
   b) Variabel ordinal : Status Fisik PS ASA
2. Variabel numerik :
   a) Variabel rasio

      Umur, tinggi badan, Indeks Massa Tubuh, Lama operasi, Jumlah Perdarahan, Kadar IL-6, IL-10, rasio kadar IL-6/IL-10, Kadar CRP darah, Kadar Kortisol darah, Kebutuhan Morfin dalam 4 jam dan 24 jam pascabedah, Nilai *Pressure Pain Treshold.*

Berdasarkan jenis variabel

1) Variabel bebas :

   Dexamethasone (*Anti Inflamasi Steroid*)

2) Variabel tergantung :

   Intensitas nyeri, Kebutuhan Morfin PCA, kadar IL-6, kadar IL-10, rasio kadar IL-6/IL-10, kadar CRP, kadar kortisol serum, nilai PPT

3) Variabel kendali :

   PS ASA, umur, IMT, lama operasi, jumlah perdarahan

4) Variabel antara :

Proses perjalanan nyeri (transduksi, transmisi, modulasi, persepsi)

M. DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF

Definisi Operasional

a. **Kelompok Perlakuan (Kelompok Dexamethasone) (K1)**

Kelompok pasien yang mendapatkan parasetamol 1 gram/*drips* intravena dalam 15 menit sebelum akhir pembedahan dan dilanjutkan kombinasi parasetamol 1 gram per 6 jam dan morfin PCA pascabedah (*bolus doses* 1 mg/ml, *lockout* interval 8 menit dan tidak ada *background infusion*) dan dexamethasone 8 mg preanestesi

b. **Kelompok Kontrol (K2)**

Kelompok pasien yang mendapatkan parasetamol 1 gram/*drips* dalam 15 menit sebelum akhir pembedahan dan dilanjutkan kombinasi parasetamol 1 gram per 6 jam dan opioid morfin PCA pascabedah (*bolus doses* 1 mg/ml, *lockout* interval 8 menit dan tidak ada *background infusion*)

c. **Dexamethasone :** adalah glukokortikoid sintetik yang memiliki efek anti inflamasi dan diberikan secara intravena preoperative dengan dosis intermediate 8 mg.

d. **Operasi tungkai bawah**

Operasi elektif yang meliputi operasi elektif tungkai bawah seperti pemasangan maupun pencabutan plat pada tungkai bawah.

e. *Numeric Rating Scale* (NRS)

NRS diukur dengan meminta pasien memilih angka dari 0 hingga 10 yang paling sesuai untuk menunjukkan derajat nyeri yang dialami. Angka 0 berarti tidak nyeri dan angka 10 berarti nyeri yang paling berat.

f. Nyeri pasca bedah saat istirahat

Nyeri yang dirasakan pasien saat istirahat yang diukur dengan cara subyektif dengan menggunakan NRS.

g. Umur

Dihitung berdasarkan tahun kelahiran yang tercantum dalam status penderita dan dikonfirmasi dengan penderita.

h. Lama operasi

Adalah rentang waktu antara insisi kulit sampai jahitan terakhir kulit, Satuan yang digunakan adalah menit.

i. Pengukuran kadar IL-6 serum

Pemeriksaan kadar IL-6 menggunakan serum dengan *Human* IL-6 HS ELISA, pada saat sebelum operasi, saat operasi selesai, 4 dan 24 jam pascabedah.

j. Pengukuran kadar IL- 10 serum

Pemeriksaan kadar IL-10 serum dengan *Human* IL-10 HS dengan metode ELISA, pada saat sebelum operasi, sesaat operasi selesai, 4 dan 24 jam pascabedah.

k. Pengukuran kadar CRP serum

Pemeriksaan kadar CRP serum dengan *Human* CRP dengan metode ELISA, pada saat sebelum operasi, sesaat operasi selesai, 4 dan 24 jam pascabedah.

l. Pengukuran kadar kortisol serum

Pemeriksaan kadar kortisol serum dengan Cortisol immunoassay Kit, pada saat sebelum operasi, sesaat setelah operasi selesai, 4 dan 24 jam pascabedah

m. Rasio kadar IL- 6 : IL- 10

Hasil akhir dari nilai kadar IL-6 dibagi dengan nilai kadar IL-10 pada waktu yang sama yaitu pada saat sebelum operasi, sesaat selesai operasi, 4 dan 24 jam pascabedah.

n. Indeks Massa Tubuh (IMT)

Indeks massa tubuh didefinisikan sebagai massa tubuh (kg) individu dibagi dengan kuadrat tinggi badan (meter).

o. Kebutuhan Opioid Morfin dalam 24 jam

Jumlah opioid morfin yang digunakan dalam waktu 24 jam pasca bedah dari alat PCA.

p. Pressure Pain Treshold

Pengukuran ambang nyeri dengan menggunakan alat algometer untuk memberikan tekanan minimal yang dapat membangkitkan nyeri pada daerah sekitar luka operasi.

Kriteria Objektif

a. Lama operasi

Dinyatakan dalam satuan menit

b. Status fisik ASA

1. Sehat, tidak ditemukan masalah medis.
2. Menderita penyakit sistemik ringan.

3. Menderita penyakit sistemik berat, namun tidak mengakibatkan berkurangnya kapasitas hidup.
4. Menderita penyakit sistemik yang berat dan dapat mengancam nyawa.
5. Morbid, tidak memiliki harapan hidup dalam 24 jam.
6. Cangkok organ.

c. Indeks Massa Tubuh

Dinyatakan dalam kg/m^2.

d. Kadar IL-6 serum

Dinyatakan dalam pikogram (pg/ml)

e. Kadar IL-10 serum

Dinyatakan dalam pikogram (pg/ml)

f. Rasio kadar IL-6/IL-10

Dinyatakan dalam angka

g. Kadar *C-Reactive Protein serum*

Dinyatakan dalam pg/ml

h. Kadar Kortisol serum

Dinyatakan dalam ng/l

i. Skala nyeri berdasarkan nilai NRS

Dinyatakan dengan angka 0 sampai 10 dengan

a.Nilai NRS 0–3 sesuai untuk keadaan tidak nyeri sampai nyeri ringan.

b.Nilai NRS 4-7 sesuai untuk keadaan nyeri sedang.

c.Nilai NRS 8-10 sesuai untuk keadaan nyeri berat

j. Kebutuhan Opioid Morfin dalam 4 dan 24 jam

Dinyatakan dalam milligram (mg)

k. ***Pressure Pain Treshold***

Dinyatakan dalam Kg/cm^2

l. **Laju Jantung**

dinyatakan dalam satuan kali per menit dan dikelompokkan menjadi :

a. Stabil (Kisaran normal) : bila laju jantung pasca bedah mengalami perubahan kurang dari 20%

b. Meningkat : bila terjadi peningkatan laju jantung lebih dari 20% tekanan darah preoperatif

c. Menurun : bila terjadi penurunan laju jantung lebih dari 20% tekanan darah preoperatif

m. Tekanan darah sistolik/diastolis

dinyatakan dalam satuan mmHg dan dikelompokkan menjadi :

a. Stabil (kisaran normal) : bila tekanan darah pasca bedah mengalami perubahan kurang dari 20%

b. Meningkat : bila terjadi peningkatan tekanan darah lebih dari 20% tekanan darah preoperatif

c. Menurun : bila terjadi penurunan tekanan darah lebih dari 20% tekanan darah preoperatif

n. Frekuensi nafas

Dinyatakan dalam jumlah pernafasan setiap menit.

N. PENGOLAHAN DAN ANALISA DATA

Data yang diperoleh diolah dan hasilnya akan ditampilkan dalam bentuk narasi, tabel atau grafik. Analisa statistik menggunakan piranti lunak statistik SPSS 16 dengan metode uji sebagai berikut:

1. Homogenitas antara variabel kendali kedua kelompok yang diperbandingkan (Umur, Indeks Massa Tubuh, Usia, Lama operasi, Jumlah perdarahan diuji dengan uji *t-independent* dengan menilai lebih dahulu sebaran normal distribusi data; data jenis kelamin dan status fisik diuji dengan *chi-square*)
2. Dinamika perubahan kadar sitokin CRP, IL-6, IL-10, Rasio IL-6/IL-10 dan kortisol dari waktu ke waktu pada masing-masing kelompok diuji dengan *Wilcoxon test.*
3. Intensitas nyeri NRS istirahat pada kedua kelompok diuji dengan *Mann Whitney-U test.*
4. Perbandingan Kebutuhan opioid dan nilai PPT pada kedua kelompok diuji dengan *t-independent test.*
5. Hemodinamik dan pernafasan pada masing-masing kelompok diuji dengan *t-independent test.*

BAB VI

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dari Desember 2013 hingga Juli 2014 di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar. Dilakukan terhadap 30 orang penderita yang menjadi sampel penelitian, terbagi menjadi 15 orang perkelompok secara acak, agar variasi individu terbagi secara merata pada kedua kelompok. Hasil uji homogenitas antara kedua kelompok berdasarkan karakteristik umur, Indeks Massa Tubuh (IMT), lama operasi, jumlah perdarahan dan Status Fisik ASA dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik sampel pada kedua kelompok

Variabel	Kelompok Perlakuan			Kelompok Kontrol			*P*
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	
Umur	15	31.47	11.38	15	33.40	14.76	0.691
IMT	15	21.57	2.96	15	22.58	2.71	0.337
Lama operasi	15	96.00	40.45	15	109.00	47.25	0.425
Perdarahan*	15	143.33	88.37	15	88.37	139.60	0.304
Jenis kelamin (L/P)*	15	9/6	-	15	12/3	-	0.427
ASA PS (1/2)*	15	10/5	-	15	7/8	-	0.462

Data disajikan dalam bentuk nilai rerata/*mean dan* standar deviasi kemudian probabilitas (nilai p) diuji dengan *independent t-test.* *Diuji dengan C*hi square test.* Nilai $p<0.05$ dinyatakan signifikan

Dari nilai dan uji probilitas antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol menunjukkan homogenitas dari kedua kelompok untuk dapat diperbandingkan.

Untuk mengamati terjadinya inflamasi pada subjek dalam kelompok penelitian maka dilakukan pemeriksaan kadar *C-reactive Protein* dan untuk mengamati dinamika respon sitokin inflamasi pada kedua kelompok dilakukan pemeriksaan kadar serum Interleukin-6 dan Interleukin-10.

A. DINAMIKA INFLAMASI

A.1. Kadar Serum C-Reactive Protein

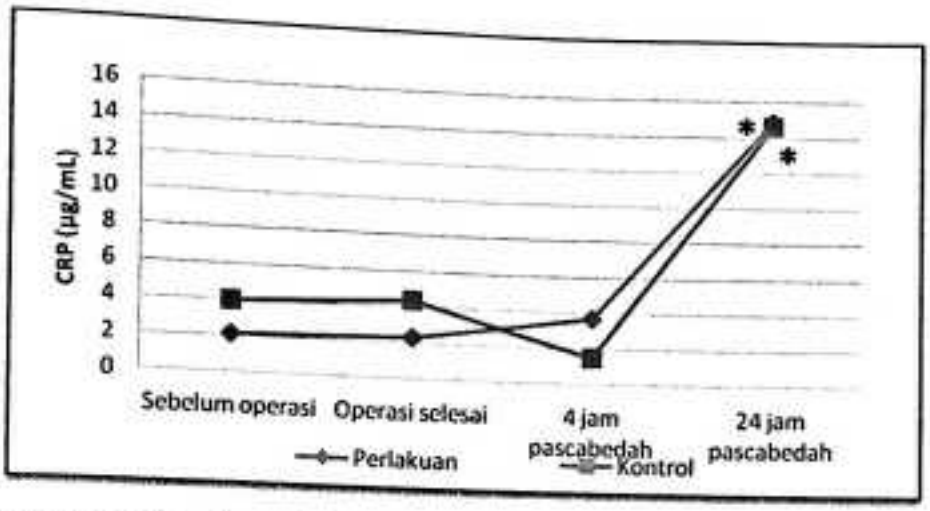
Dinamika kadar serum CRP pada kedua kelompok dari waktu ke waktu pengamatan selanjutnya diperlihatkan pada tabel 2 dan grafik 1.

Tabel 2. Dinamika kadar CRP pada masing-masing kelompok terhadap nilai basal sebelum pembedahan

WaktuPengamatan	Kelompok Perlakuan (n = 15)				Kelompok Kontrol (n = 15)			
	Min	Maks	Median	*P*	Min	Maks	Median	*P*
Operasi selesai	0.26	23.06	2.09	0.925	0.37	16.74	3.95	0.775
	0.20	17.98	2.28		0.23	17.51	4.39	
4 jam pascabedah	0.26	23.06	2.09	0.650	0.37	16.74	3.95	1.000
	0.24	23.66	3.67		0.39	61.00	1.48	
24 jam pascabedah	0.26	23.06	2.09	**0.016***	0.37	16.74	3.95	**0.003***
	0.25	43.54	14.91		0.54	59.12	14.66	

Data disajikan dalam bentuk nilai minimal, maksimal dan median; dan nilai p diuji dengan Wilcoxon test. * Nilai $p<0.05$ dinyatakan signifikan berbeda terhadap nilai basal

Pengamatan terhadap dinamika kadar serum CRP pada kelompok perlakuan menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar CRP pada waktu sesaat setelah pembedahan, pada 4 jam pasca bedah namun tidak signifikan secara statistik dan selanjutnya meningkat tajam dan secara statistik bermakna pada jam ke 24 pasca bedah.



Grafik 1. Dinamika median kadar CRP pada kedua kelompok,nilai p diuji dengan Wilcoxon test. * $p<0.05$ dinyatakan signifikan berbeda terhadap nilai basal

Pada kelompok kontrol ditemukan peningkatan kadar serum CRP mulai pada saat pembedahan selesai dan menurun pada 4 jam pasca bedah namun tidak bermakna secara statistik. Peningkatan tajam dan statistik bermakna terjadi pada 24 jam pasca bedah dengan nilai median kadar CRP mencapai 14,66 pg/ml.

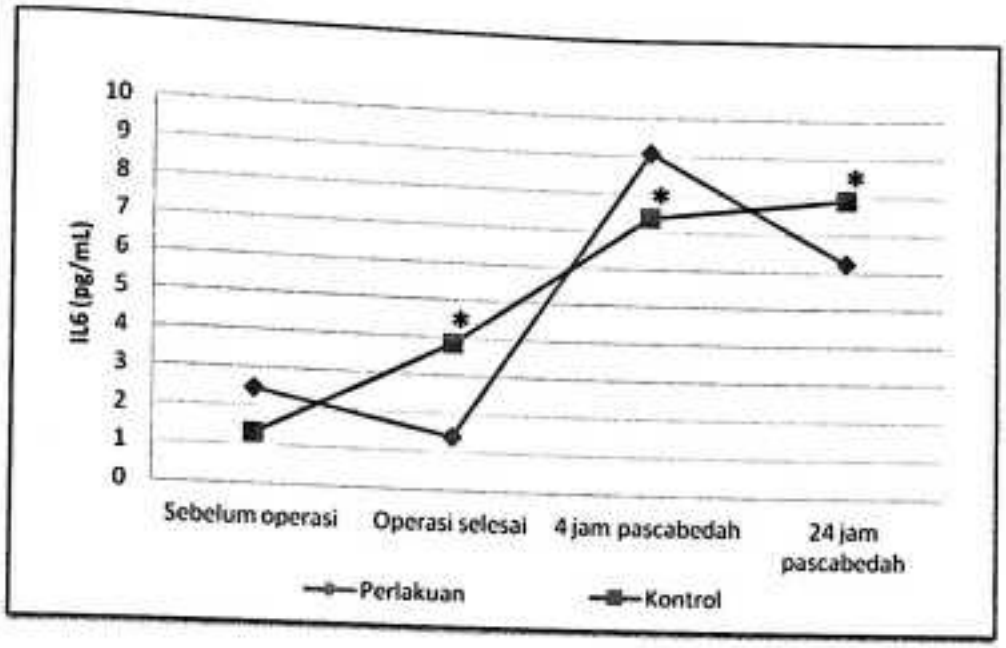
A.2. Kadar Serum Sitokin *Interleukin*-6

Dinamika kadar serum IL-6 pada kedua kelompok dari waktu ke waktu pengamatan selanjutnya diperlihatkan pada tabel 3 dan grafik 2.

Tabel 3. Dinamika kadar IL-6 pada masing-masing kelompok terhadap nilai basal sebelum pembedahan

WaktuPengamatan	Kelompok Perlakuan (n = 15)				Kelompok Kontrol (n = 15)			
	Min	Maks	Median	P	Min	Maks	Median	P
Operasi selesai	0.35	26.56	2.46	0.691	0.17	6.22	1.30	**0.017***
	0.54	27.67	1.41		0.62	23.83	3.87	
4 jam pascabedah	0.35	26.56	2.46	0.156	0.17	6.22	1.30	**0.001***
	1.50	25.60	9.09		1.41	18.19	7.37	
24 jam pascabedah	0.35	26.56	2.46	0.140	0.17	6.22	1.30	**0.002***
	0.65	28.54	6.24		0.13	23.80	7.93	

Data disajikan dalam bentuk nilai minimal, maksimal dan median; dan nilai p diuji dengan Wilcoxon test. * Nilai $p<0.05$ dinyatakan signifikan berbeda terhadap nilai basal



Grafik 2. Dinamika median kadar IL6 pada kedua kelompok; nilai p diuji dengan Wilcoxon test. * Nilai $p<0.05$ dinyatakan signifikan berbeda terhadap nilai basal

Analisa terhadap dinamika kadar serum IL-6 pada kelompok perlakuan menunjukkan terjadi penurunan kadar serum IL-6 pada waktu sesaat setelah pembedahan dan kemudian meningkat pada 4 jam pasca bedah dan jam ke 24 pasca bedah namun tidak signifikan secara statistik. Sementara pada kelompok kontrol ditemukan peningkatan bermakna dari kadar serum IL-6 mulai pada sesaat setelah operasi, 4 jam pasca bedah dan 24 jam pasca bedah.

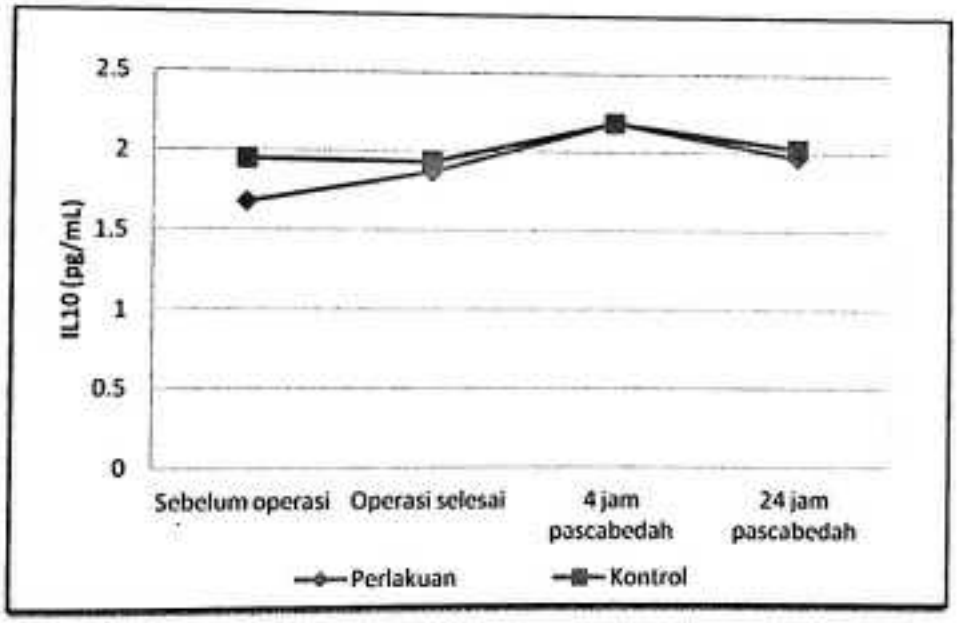
A.3. Kadar Serum Interleukin-10

Dinamika kadar serum IL-10 pada kedua kelompok dari waktu ke waktu pengamatan selanjutnya diperlihatkan pada table 4 dan grafik 3.

Tabel 4. Dinamika kadar IL-10 pada masing-masing kelompok terhadap nilai basal sebelum pembedahan.

WaktuPengamatan	Kelompok Perlakuan (n = 15)				Kelompok Kontrol (n = 15)			
	Min	Maks	Median	P	Min	Maks	Median	P
Operasi selesai	0.21	33.32	1.68	0.798	0.11	21.62	1.95	0.955
	0.17	12.67	1.87		0.23	24.62	1.93	
4 jam pascabedah	0.21	33.32	1.68	0.776	0.11	21.62	1.95	1.000
	0.19	9.08	2.19		0.17	6.37	2.19	
24 jam pascabedah	0.21	33.32	1.68	0.776	0.11	21.62	1.95	0.733
	0.29	5.11	1.97		0.37	7.01	2.03	

Data disajikan dalam bentuk nilai minimal, maksimal dan median; dan nilai p diuji dengan Wilcoxon test. Nilai $p<0.05$ dinyatakan signifikan



Grafik 3. Dinamika median kadar IL-10 pada kedua kelompok; nilai p diuji dengan Wilcoxon test. * Nilai $p<0.05$ dinyatakan signifikan berbeda antara kedua kelompok

Pada kedua kelompok penelitian ditemukan tidak terjadi perubahan bermakna pada kadar sitokin IL-10 dari waktu ke waktu pengamatan mulai dari pembedahan selesai sampai akhir pengamatan pada 24 jam pasca bedah.

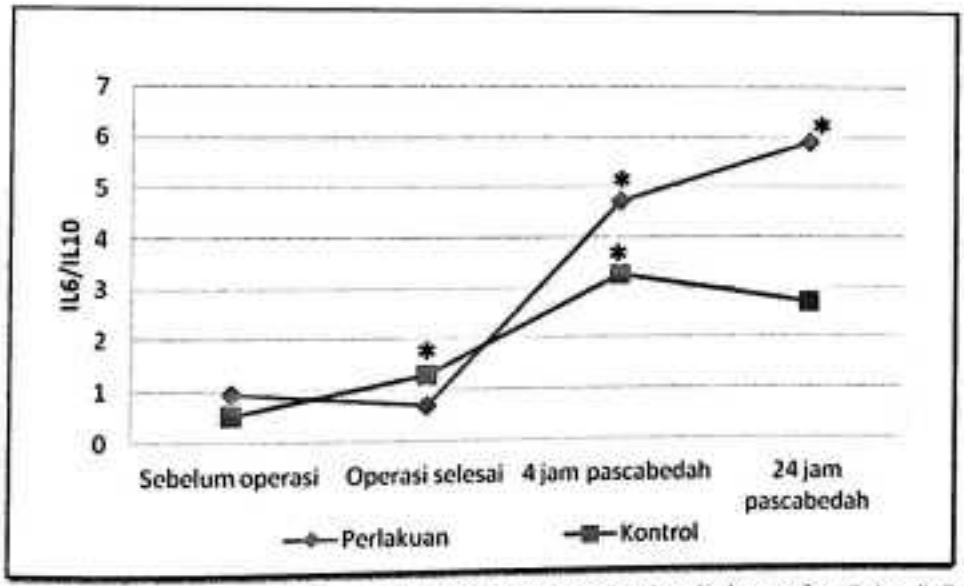
A.4. Rasio Kadar Sitokin Interleukin-6 terhadap Interleukin-10

Dinamika rasio kadar IL6/IL10 pada kedua kelompok dari waktu ke waktu pengamatan selanjutnya diperlihatkan pada tabel 5 dan grafik 4.

Tabel 5. Dinamika rasio kadar IL6/IL10 pada masing-masing kelompok terhadap nilai basal sebelum pembedahan

Waktu Pengamatan	Kelompok Perlakuan (n = 15)				Kelompok Kontrol (n = 15)			
	Min	Maks	Median	*P*	Min	Maks	Median	*P*
Operasi selesai	0.02	19.00	0.95	0.650	0.03	9.79	0.51	**0.020***
	0.06	23.65	0.70		0.27	12.35	1.30	
4 jam pascabedah	0.02	19.00	0.95	**0.011***	0.03	9.79	0.51	**0.008***
	0.52	30.21	4.72		0.97	38.18	3.27	
24 jam pascabedah	0.02	19.00	0.95	**0.004***	0.03	9.79	0.51	0.061
	0.76	37.76	5.89		0.06	33.95	2.71	

Data disajikan dalam bentuk nilai minimal, maksimal dan median; dan nilai p diuji dengan Wilcoxon test. * Nilai $p<0.05$ dinyatakan signifikan



Grafik 4. Dinamika median rasio IL6/IL10 pada kedua kelompok; nilai p diuji dengan Wilcoxon test. * Nilai $p<0.05$ dinyatakan signifikan berbeda terhadap nilai basal

Pada kelompok kontrol ditemukan peningkatan signifikan rasio IL6/IL10 mulai pada sesaat setelah operasi dan pada 4 jam pasca bedah namun tidak signifikan pada 24 jam pasca bedah. Sedangkan pada kelompok perlakuan menunjukkan bahwa terjadi penurunan rasio pada waktu sesaat setelah pembedahan selesai namun tidak bermakna dan diikuti oleh peningkatan bermakna pada jam ke 4 pasca bedah dan jam ke 24 pasca bedah.

B. RESPON NEURO-ENDOKRIN

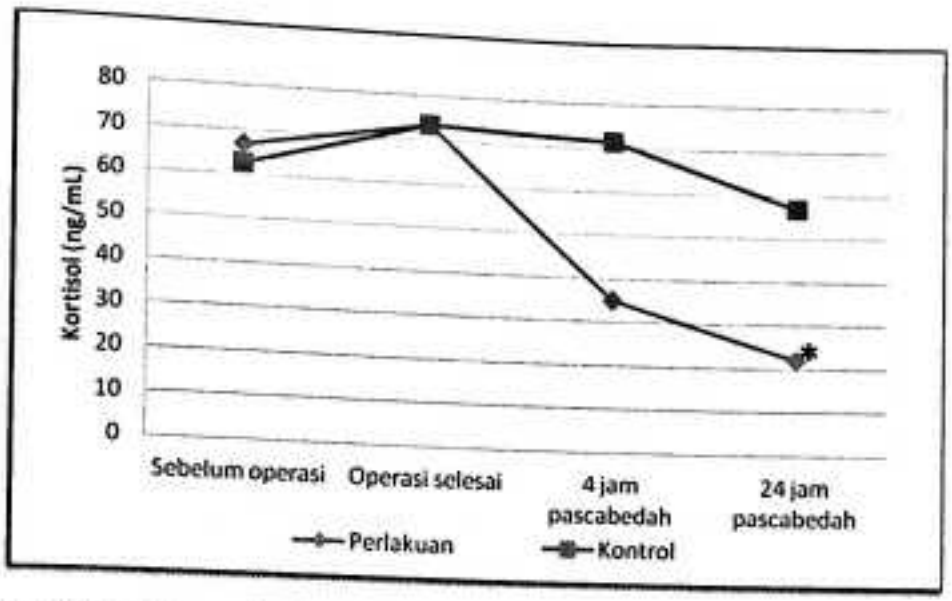
B.1. Kadar Serum Kortisol

Dinamika kadar kortisol pada kedua kelompok dari waktu ke waktu pengamatan selanjutnya diperlihatkan pada table 6 dan grafik 5.

Tabel 6. Dinamika kadar kortisol pada masing-masing kelompok terhadap nilai basal sebelum pembedahan

WaktuPengamatan	Kelompok Perlakuan (n = 15)				Kelompok Kontrol (n = 15)			
	Min	Maks	Median	*P*	Min	Maks	Median	*P*
Operasi selesai	4.52	594.57	66.80	0.910	11.54	183.63	62.50	0.281
	9.99	230.64	73.52		10.47	269.87	73.52	
4 jam pascabedah	4.52	594.57	66.80	0.691	11.54	183.63	62.50	0.955
	7.65	220.63	35.03		2.63	255.47	71.52	
24 jam pascabedah	4.52	594.57	66.80	**0.020***	11.54	183.63	62.50	0.427
	4.73	129.30	22.06		3.68	317.88	56.91	

Data disajikan dalam bentuk nilai minimal, maksimal dan median; dan nilai p diuji dengan Wilcoxon test. *Nilai $p<0.05$ dinyatakan signifikan.



Grafik 5. Dinamika median kadar kortisol pada kedua kelompok; nilai p diuji dengan Wilcoxon test. * Nilai $p<0.05$ dinyatakan signifikan berbeda terhadap nilai basal.

Dinamika perubahan kadar kortisol pada kelompok perlakuan menunjukkan terjadinya peningkatan kortisol pada saat selesai pembedahan dan kemudian menurun pada jam ke 4 pasca bedah namun tidak signifikan. Penurunan siginifikan kadar kortisol terjadi pada jam ke 24 pasca bedah. Pada kelompok kontrol terjadi peningkatan kadar kortisol sesaat setelah pembedahan selesai kemudian terjadi penurunan pada jam ke 4 dan 24 pasca bedah, namun kesemuanya tidak menunjukkan perbedaan signifikan.

B.2. PERUBAHAN HEMODINAMIK DAN PERNAFASAN

Tekanan Darah Sistolik

Data nilai tekanan darah sistolik pada kedua kelompok penelitian disajikan pada tabel 7.

Tabel 7. Dinamika mean tekanan darah sistolik pada kedua kelompok

Waktu Pengamatan	Kelompok Perlakuan			Kelompok Kontrol			P
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	
Sebelum operasi	15	117.40	13.004	15	123.20	12.365	0.221
Operasi selesai	15	111.27	13.467	15	112.13	7.298	0.828
4 jam pascabedah	15	112.67	12.960	15	116.33	9.969	0.392
24 jam pascabedah	15	113.67	12.882	15	115.67	7.934	0.613

Data disajikan dalam bentuk nilai rerata/*mean dan* standar deviasi kemudian probabilitas (nilai p) diuji dengan *independent t-test*. Nilai $p<0.05$ dinyatakan signifikan.

Tidak terdapat perbedaan bermakna nilai tekanan darah sistolik pada kedua kelompok penelitian dari semua waktu pengamatan.

Tekanan Darah diastolik

Data nilai tekanan darah diastolik pada kedua kelompok penelitian disajikan pada tabel 8.

Tabel 8. Dinamika mean tekanan darah diastolik pada kedua kelompok

Waktu Pengamatan	Kelompok Perlakuan			Kelompok Kontrol			P
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	
Sebelum operasi	15	72.07	6.464	15	71.13	14.599	0.987
Operasi selesai	15	70.20	9.252	15	66.20	7.262	0.198
4 jam pascabedah	15	71.07	10.032	15	70.33	8.797	0.833
24 jam pascabedah	15	72.20	9.321	15	71.93	7.265	0.931

Data disajikan dalam bentuk nilai rerata/*mean dan* standar deviasi kemudian probabilitas (nilai p) diuji dengan *independent t-test*. Nilai $p<0.05$ dinyatakan signifikan

Tidak terdapat perbedaan bermakna nilai tekanan darah diastolik pada kedua kelompok penelitian dari semua waktu pengamatan.

Frekuensi Nadi

Data nilai denyut nadi pada kedua kelompok penelitian disajikan pada tabel 9.

Tabel 9. Dinamika mean nadi pada kedua kelompok

Waktu Pengamatan	Kelompok Perlakuan			Kelompok Kontrol			P
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	
Sebelum operasi	15	76.60	8.838	15	75.40	8.609	0.709
Operasi selesai	15	73.73	10.368	15	70.73	10.194	0.431
4 jam pascabedah	15	80.47	11.338	15	78.27	11.659	0.604
24 jam pascabedah	15	76.87	8.202	15	76.00	9.008	0.785

Data disajikan dalam bentuk nilai rerata/*mean dan* standar deviasi kemudian probabilitas (nilai p) diuji dengan *independent t-test*. Nilai $p<0.05$ dinyatakan signifikan.

Tidak terdapat perbedaan bermakna nilai denyut nadi pada kedua kelompok penelitian dari semua waktu pengamatan.

Frekuensi Nafas

Data nilai frekuensi nafas pada kedua kelompok penelitian disajikan pada tabel 10.

Tabel 10. Dinamika mean frekuensi pernapasan pada kedua kelompok

Waktu Pengamatan	Kelompok Perlakuan			Kelompok Kontrol			P
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	
Sebelum operasi	15	17.87	1.552	15	18.60	2.197	0.300
Operasi selesai	15	18.07	1.710	15	18.40	2.667	0.687
4 jam pascabedah	15	18.27	1.831	15	18.00	2.360	0.732
24 jam pascabedah	15	17.67	.900	15	17.93	1.792	0.610

Data disajikan dalam bentuk nilai rerata/*mean dan* standar deviasi kemudian probabilitas (nilai p) diuji dengan *independent t-test*. Nilai $p<0.05$ dinyatakan signifikan

Tidak terdapat perbedaan bermakna nilai frekuensi nafas pada kedua kelompok penelitian dari semua waktu pengamatan.

C. ANALGESIA PASCA BEDAH

Analgesia yang dihasilkan pada subjek dalam kelompok penelitian dinilai dari hasil nilai intensitas nyeri (NRS istirahat), kebutuhan opioid morfin PCA dan nilai ambang nyeri mekanik PPT pada kedua kelompok.

C.1. Intensitas Nyeri

Hasil analisa intensitas nyeri dengan nilai *Numerical Rating Scale* (NRS) istirahat pada kedua kelompok penelitan dapat dilihat pada tabel 11.

Tabel 11. Nilai NRS istirahat pada kedua kelompok

Waktu Pengamatan	Kelompok Perlakuan (n = 15)			Kelompok Kontrol (n = 15)			*P*
	Min	Maks	Median	Min	Maks	Median	
Sebelum operasi	0	2	0	0	3	0	0.466
Operasi selesai	0	2	0	0	2	0	0.609
4 jam pascabedah	0	4	0	0	3	1	0.291
24 jam pascabedah	0	1	0	0	2	0	**0.032***

Data disajikan dalam bentuk nilai minimal, maksimal dan median dan nilai p diuji dengan Mann Whitney-U Test. * Nilai $p<0.05$ dinyatakan signifikan.

Intensitas nyeri pada kedaan diam pada pada kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna kecuali pada pengamatan jam ke 24 pasca bedah ditemukan intensitas nyeri yang lebih rendah pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol.

C.2. Nilai Pressure Paln Treshold

Hasil analisa nilai PPT pada kedua kelompok penelitian dapat dilihat pada tabel 12.

Tabel 12. Dinamika PPT pada kedua kelompok

Waktu Pengamatan	Kelompok Perlakuan			Kelompok Kontrol			P
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	
Sebelum operasi	15	48.33	22.705	15	40.60	21.507	0.346
Operasi selesai	15	79.67	20.995	15	73.87	26.005	0.507
4 jam pascabedah	15	62.20	23.468	15	50.47	25.085	0.197
24 jam pascabedah	15	57.67	25.266	15	54.80	25.335	0.759

Data disajikan dalam bentuk nilai rerata/mean dan standar deviasi kemudian probabilitas (nilai p) diuji dengan *independent t-test*. Nilai $p<0.05$ dinyatakan signifikan

Nilai ambang mekanik nyeri PPT pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna dari semua waktu pengamatan mulai dari sebelum pembedahan sampai jam ke 24 pasca bedah.

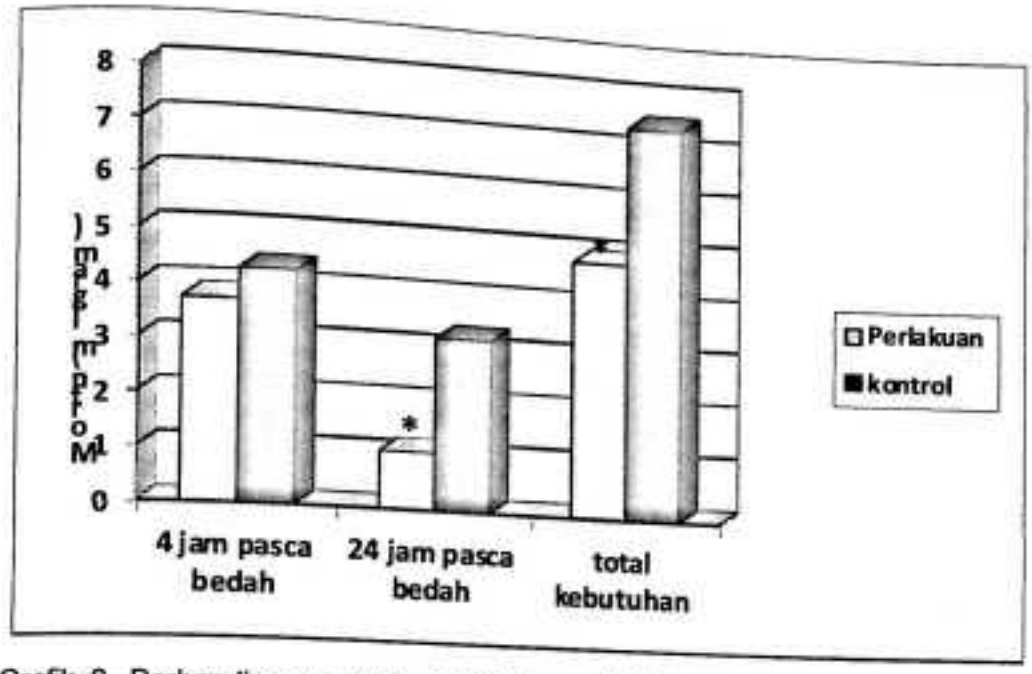
C.3. Kebutuhan Opioid Morfin Pasca bedah

Hasil analisa kebutuhan opioid morfin pasca bedah jam ke 4 dan jam ke 24 pada kedua kelompok penelitan dapat dilihat pada tabel 13 dan grafik 6.

Tabel 13. Dinamika kebutuhan morfin pada kedua kelompok

Waktu Pengamatan	Kelompok Perlakuan			Kelompok Kontrol			P
	n	Mean (mg)	SD	N	Mean (mg)	SD	
4 jam pascaoperasi	15	3.73	1.42	15	4.30	1.42	0.379
24 jam pascabedah	15	1.07	1.53	15	3.20	2.21	**0.005***
Total	15	4.80	2.37	15	7.40	3.29	**0.019***

Data disajikan dalam bentuk nilai rerata/*mean dan* standar deviasi; probabilitas (nilai p) diuji dengan *independent t-test*. * Nilai $p<0.05$ dinyatakan signifikan berbeda



Grafik 6. Perbandingan *mean* kebutuhan opioid Morfin (*miligram*) PCA pasca bedah antara kedua kelompok. * nilai p< 0,05 berbeda bermakna antara kedua kelompok; dengan uji independent-t test

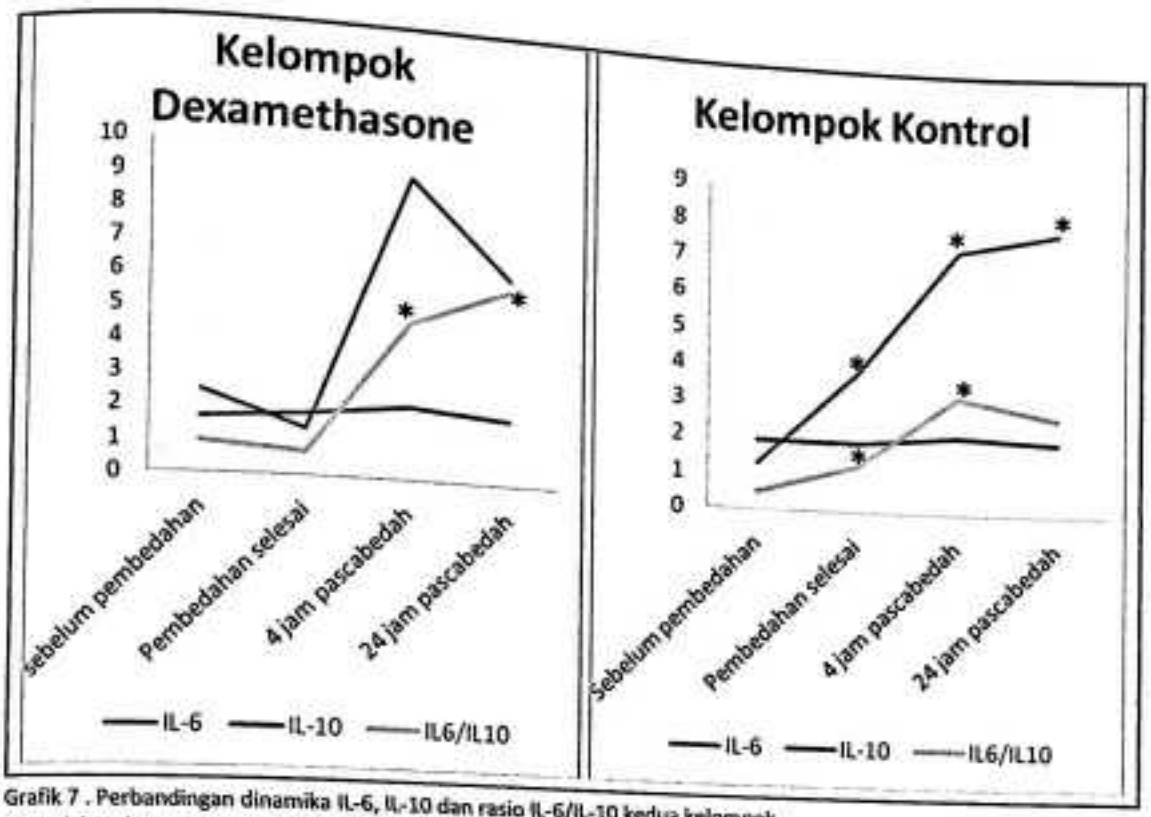
Kebutuhan opioid morfin sampai jam ke 4 pasca bedah pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna, kelompok perlakuan membutuhkan rata-rata 3,73 mg morfin sementara kelompok kontrol menbutuhkan 4,30 mg Morfin.

Kelompok perlakuan membutuhkan jumlah opioid morfin yang lebih rendah pada jam ke 24 pasca bedah dan kebutuhan total Morfin pasca bedah dibandingkan kelompok kontrol. Kebutuhan opioid pada jam ke 24 pada kelompok perlakuan adalah 1,07 mg dibanding 3,20 mg pada kelompok kontrol. Begitupula dengan total kebutuhan opioid selama waktu pengamatan ditemukan kebutuhan opioid total pada kelompok perlakuan adalah 4,80 mg dan kelompok kontrol membutuhkan total 7,40 mg morfin.

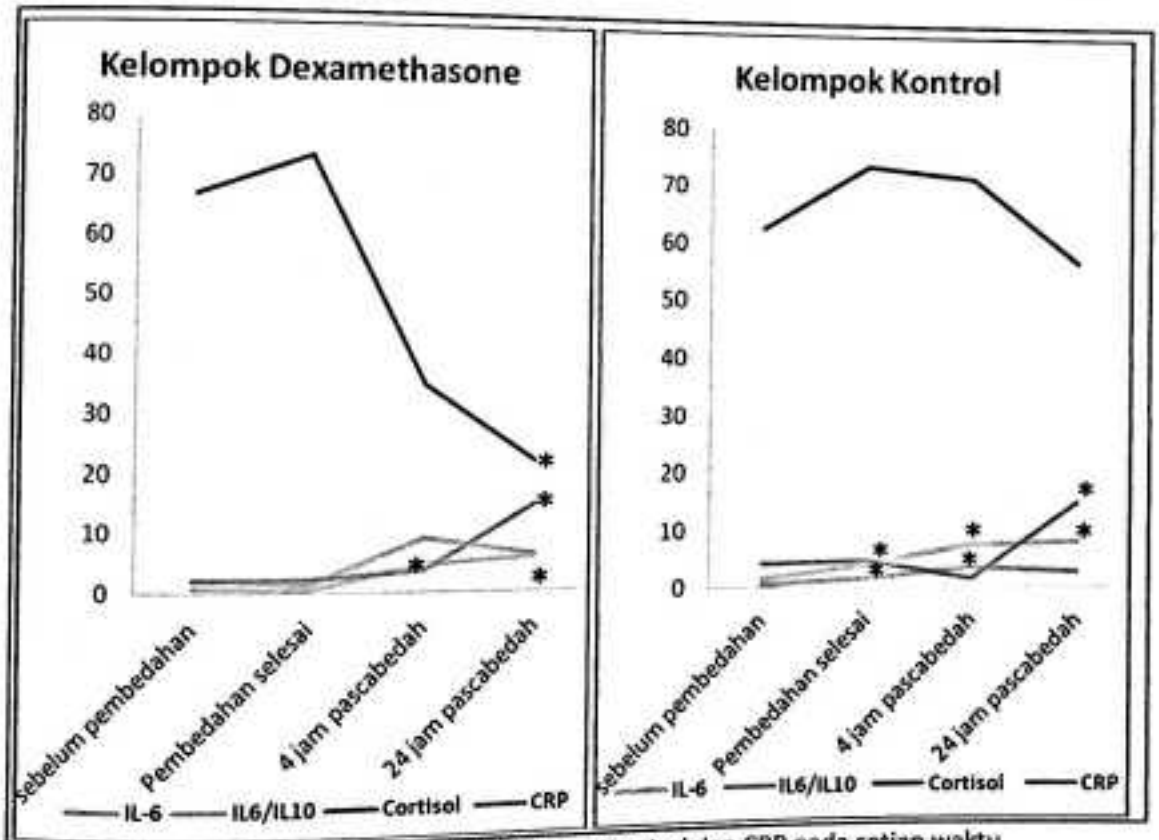
Berikut ini disajikan tabel perbandingan perubahan beberapa variabel yang dinilai dalam penelitian ini untuk meberikan gambaran perbedaan antara kelompok yang mendapatkan anti inflamasi dexamethasone dengan kelompok kontrol tidak mendapatkan anti inflamasi (tabel 14) berserta grafik perbandingan antara beberapa variabel tergantung dalam penelitian ini (grafik 7,8)

Tabel 14. Perbandingan perubahan variabel tergantung pada kedua kelompok

Variabel	Kelompok Dexamethasone	Kelompok Kontrol
Dinamika CRP	Meningkat (jam ke-24)	Meningkat (jam ke-24)
Dinamika IL-6	Meningkat (jam ke-4 dan 24 pasca bedah)	Meningkat (sesaat pasca bedah sampai 24 jam)
Dinamika IL-10	Menetap	Menetap
Dinamika Rasio IL-6/IL-10	Meningkat (jam ke-4 dan 24 pasca bedah)	Meningkat (sesaat pasca bedah dan jam ke-4)
Dinamika Kortisol	Menurun (jam ke-24)	Menetap
Kebutuhan Opioid	Lebih rendah	Lebih tinggi
Intensitas Nyeri	Nyeri ringan (lebih rendah pada jam ke-24)	Nyeri ringan
Pressure pain treshold	Tidak berbeda	Tidak berbeda



Grafik 7 . Perbandingan dinamika IL-6, IL-10 dan rasio IL-6/IL-10 kedua kelompok.
Data dalam bentuk nilai median, IL-6 dan IL-10 (pg/ml). nilai p diuji dengan Wilcoxon test. * Nilai $p<0.05$ dinyatakan signifikan berbeda terhadap nilai basal



Grafik 8. Perbandingan dinamika rasio IL-6/IL-10, Kortisol dan CRP pada setiap waktu pengamatan Data dalam bentuk nilai median, CRP (pg/ml) , Kortisol (ng/ml). nilai p diuji dengan Wilcoxon test. * Nilai $p<0.05$ dinyatakan signifikan berbeda terhadap nilai basal

BAB VII
PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk melihat efek penambahan anti inflamasi steroid dexamethasone pada kombinasi parasetamol dan opioid morfin sebagai *preventive multimodal analgesia* dalam penanganan nyeri pascabedah yang dihubungkan dengan dinamika pro- dan anti inflamasi, respon hormon kortisol dan nyeri pada periode perioperatif.

A. DINAMIKA INFLAMASI

CRP sebagai petanda inflamasi

CRP merupakan salah satu protein fase akut yang kadarnya akan meningkat dalam darah bila terjadi inflamasi. Sensitifitas CRP lebih dari 90 % sebagai *marker inflamasi* menunjukkan bahwa terjadi proses inflamasi pasca bedah pada subjek dari penelitan ini, baik yang mendapatkan maupun tidak mendapatkan Dexamethasone. (Sheeran, 1997; Rosalki SB, 2001)

Pada jam ke 4 pasca bedah belum ditemukan peningkatan bermakna pada kadar serum CRP pada penelitian ini karena sekresi CRP meningkat kuantitasnya dalam 6 jam pada stimulus akut inflamasi dan terjadi peningkatan paling sedikit 2 kali lipat pada jam ke 8 pasca bedah dan akan terus meningkat mencapai puncak setelah 48 jam (Pepys, 2003). Kadar CRP meningkat bermakna pada jam ke 24 pasca bedah pada kedua kelompok penelitian sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan terjadi peningkatan yang signifikan pada jam ke 24 pada operasi bedah histerektomi (Hou CY, 2011) serta peningkatan kadar

CRP 24 jam pertama pada pasien yang menjalani pembedahan torakotomi dengan analgesia NSAIDs flurbiprofen (Esme H , 2011).

Respon Fase akut (*Acute phase response)* pada kerusakan jaringan seperti pembedahan yang ditandai dengan meningkatnya protein fase akut seperti CRP sangat diperlukan untuk membatasi kerusakan jaringan lebih lanjut, mengisolasi dan menghancurkan organisme infeksi, dan mengaktivasi proses perbaikan jaringan sebagai anti proteinase (Pepys, 2003; Sheeran 1997). Pembedahan dengan metode konvensional menyebabkan respon fase akut yang lebih besar dibanding pembedahan minimal invasive seperti *video-asssisted thoracic surgery* (Craig SR, 2001) dan *laparoscopically assisted vaginal radical hysterectomy* (Hou CY, 2011). Bahkan dilaporkan keadaan fisik secara umum dalam 3 hari pasca bedah dipengaruhi beberapa faktor termasuk mediator inflamasi dan protein fase akut seperti kadar serum CRP yang tinggi (Hall GM , 2002).

Pada kelompok yang mendapatkan dexamethasone sebagai anti inflamasi pada penelitian ini tetap ditemukan peningkatan kadar serum CRP karena pembentukan CRP selain karena proses inflamasi pembedahan yang menyebabkan pelepasan sitokin pro-inflamasi terutama sitokin IL-6 yang merangsang produksi CRP oleh sel hati tetapi juga berhubungan dengan adanya kerusakan atau nekrosis jaringan yang terjadi pada kasus pembedahan dan produksi CRP pada daerah lokal kerusakan (Pepys, 2003).

Respon Sitokin

Segera setelah terjadinya suatu trauma jaringan akibat pembedahan maka dilepaskanlah produk-produk akibat kerusakan sel dan mediator inflamasi yang akan memicu aktivitas nosiseptif. Sitokin yang dianggap sebagai mediator utama inflamasi akan dilepaskan dalam urutan tertentu dari berbagai jenis sel dan bertanggung jawab pada proses inflamasi. Sitokin pro-inflamasi berperan pada respon imun awal dari suatu trauma atau infeksi dengan memanggil dan mengaktifkan sel imun ke lokasi cedera. IL-6 merupakan sitokin yang cepat dilepaskan setelah suatu trauma dan merupakan mediator penting dalam pengaturan fase akut sintesa protein.

Pada penelitian ini ditemukan peningkatan bermakna kadar IL-6 pada kelompok kontrol pada saat selesainya pembedahan dan terus meningkat pada jam ke 4 dan 24 pasca bedah. Hal ini dapat terjadi mengingat deteksi kadar plasma IL-6 dimulai pada 60 menit setelah pembedahan atau kerusakan jaringan dan meningkat mencapai puncaknya pada 4-6 jam walaupun dapat bertahan sampai 10 hari (Oliveira, 2011a). Penelitian Hou, 2011, juga menunjukkan peningkatan kadar serum IL-6 terutama pada hari pertama pasca bedah laparotomi dan laparoskopi ginekologi, serta penelitian Ahmad MR, 2012, juga melaporkan peningkatan kadar serum IL-6 dalam 24 jam pertama pada pasien ortopedi yang mendapatkan maupun tidak mendapatkan preventif epidural analgesia.

Pada kelompok yang mendapatkan anti inflamasi dexamethasone 8 mg didapatkan terjadi penurunan kadar plasma IL-6 pada saat selesainya pembedahan kemudian meningkat pada jam ke-4 dan 24 pasca bedah walaupun

tidak bermakna secara statistik. Penggunaan dosis intermediate 8 mg pada penelitian ini memberikan hasil yang berbeda pada beberapa penelitian menggunakan steroid dosis tinggi yang menyebabkan penurunan kadar sitokin IL-6 pada pemberian Dexamethasone dosis tinggi 100 mg pada bedah jantung (Azab, 2002) dan penurunan respon sitokin IL-6 dengan kombinasi epidural analgesia dan prednisolon dosis tinggi pada pasien dengan bedoh reseksi kolon (Schulze, 1992). Perbedaan ini kemungkinan berhubungan dengan perbedaan dosis yang digunakan dalam penelitian lain yang menggunakan dosis tinggi sekitar 10 kali lipat lebih tinggi dibanding dosis yang digunakan dalam penelitan ini. Perbedaan dosis glukokortikoid tidak hanya berefek pada besarnya penekanan inflamasi namun perbedaan dosis glukortikoid akan memberikan perbedaan yang cukup besar dari *permissive* inflamasi, stimulasi sampai penekanan inflamasi (Golubovska, 2008; Munck,1992).

Dexamethasone sebagai glukokotikoid memiliki kemampuan untuk menekan produksi IL-6 melalui mekanisme salah satunya pada level molekuler dimana glukokortikoid yang bebas akan dengan mudah menembus membran sel dan berikatan dengan reseptor sitoplasma spesifik yang akan memicu respon modifikasi transkripsi faktor NF-ĸB, NF-AT dan AP-1 serta melalui proses degradasi mRNA *cytokine* pro-inflamasi seperti IL-1,IL-2,IL-6 dan IL-8 (Holte K, 2000; Singh N, 2004). Dexamethasone menghambat akumulasi makrofag dan neutrofil di daerah inflamasi sehingga sangat berperan sebagai anti inflamasi (Desborough JP, 2000) selain itu penghambatan pembentukan prostaglandin oleh kortikosteroid dapat mengurangi pembentukan IL-6 karena prostaglandin PGE2 dapat menstimulasi sintesis IL-6 lewat aktifasi cAMP dan NF-κβ (Hamza M,

2009). Mekanisme di atas jelas menunjukkan peran glukokortikoid seperti dexamethasone dalam menghambat pembentukan sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 yang jelas terjadi pada dosis tinggi kortikosteroid namun tidak seperti pada dosis dexamethasone 8 mg pada penelitian ini yang menunjukkan hanya terjadi penurunan kadar sitokin IL-6 pada awal pembedahan namun kemudian meningkat pada jam ke-4 dan ke-24 pasca bedah walaupun secara statistik tidak bermakna. Sementara pada kelompok yang tidak mendapatkan anti inflamasi dexamethasone didapatkan peningkatan bermakna kadar sitokin IL-6 mulai dari selesainya pembedahan sampai 24 jam pascabdah.

Berbeda dengan penelitian lain yang menggunakan NSAIDs untuk melihat peranannya pada sitokin pro-inflamasi menunjukan terjadi penurunan respon sitokin pro-inflamasi pasca bedah yang ditandai dengan penurunan kadar sitokin IL-6 dengan pemberian diclofenac, ketorolac dan fluriprofen (Mahdy 2002, Kim 2001, Esme 2011). Hal ini kemungkinan berhubungan dengan efek penghambatan prostaglandin yang lebih besar oleh NSAIDs dibanding dosis dexamethasone yang diberikan pada penelitian ini.

Selama inflamasi dihasilkan sitokin pro-inflamasi dan sitokin anti-inflamasi untuk mengatur terjadinya proses imun dan kerja dari sitokin pro-inflamasi sehingga keseimbangan keduanya menentukan tingkat respon inflamasi. Pada kedua kelompok penelitian ditemukan tidak terjadi perubahan bermakna pada kadar sitokin IL-10 dari waktu ke waktu pengamatan mulai dari kadar setelah pembedahan selesai sampai akhir pengamatan pada 24 jam pasca bedah. Hal ini juga ditemukan pada penelitan Ahmad MR (2012) yang menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna kadar IL-10 dari waktu ke waktu dalam 24 jam

pasca bedah dengan preventive analgesia epidural pada bedah ortopedi yang sama dengan penelitian ini. Hasil berbeda ditemukan pada penelitan Kim, 2001 yang menggunakan NSAIDs menunjukkan peningkatan IL-10 pada jam ke-4 pasca bedah abdomen; Mahdi dkk (2002) juga melaporkan peningkatan IL-10 pada jam ke-6 dan 12 pasca bedah pada kelompok penelitian yang mendapatkan diclofenac namun tidak bermakna peningkatannya pada jam ke-24 pasca bedah urologi besar. Perbedaan jenis pembedahan pada beberapa penelitian menunjukkan pengaruh dari besar dan jenis trauma pembedahan pada terjadinya perbedaan respon inflamasi dan respon terhadap anti inflamasi yang diberikan (Golubovska, 2008).

Peningkatan produksi sitokin IL-10 terhadap peningkatan respon IL-6 diperlukan untuk keseimbangan antara sitokin pro-inflamasi dan anti inflamasi mengingat sitokin IL-10 merupakan anggota dari keluarga sitokin anti inflamasi yang sangat kuat, yang dapat menekan semua sitokin pro-inflamasi yang berperan dalam timbulnya nyeri patologis termasuk IL-6 (Marchant, 1994; Garcia, 2002; Zhang, 2007).

Rasio sitokin pro-inflamasi IL-6 terhadap sitokin anti-inflamasi IL-10 pada kelompok perlakuan terjadi peningkatan bermakna pada jam ke 4 dan ke-24 pasca bedah (pasca bedah lanjut) sementara pada kelompok kontrol terjadi pada waktu sesaat setelah pembedahan dan jam ke-4 pasca bedah (pasca bedah dini). Hal ini berhubungan dengan efek Dexamethasone yang dapat mencapai puncaknya pada 45-60 menit setelah pemberian intravena sehingga mengurangi respon inflamasi pada fase pasca bedah dini (Oliveira GSD, 2011b). Hal berbeda ditemukan pada penelitian dengan menggunakan dexamethasone dosis tinggi

100 mg sebelum bedah jantung yang menunjukkan kemampuan menurunkan rasio sitokin pro-inflamasi terhadap anti-inflamasi dan mampu menekan respon inflamasi sistemik dan memperbaiki *outcome* (Azab, 2002), dosis tinggi ini dibutuhkan karena bedah jantung dianggap sebagai salah satu bedah yang dapat mengaktifkan respon inflamasi sistemik yang berhubungan dengan morbiditas akibat disfungsi organ sehingga diperlukan profilaksis steroid yang dapat menurunkan morbiditas tanpa meningkatkan resiko infeksi pasca bedah (Cappabianca, 2010).

Pemberian dosis *intermediate* dexamethasone diatas 0,1 mg/kgBB (Oliveira, 2011b) atau pemberian dosis tunggal 8 mg intravena sebelum pembedahan (Djalali AG, 2012) sebagai bagian dari analgesia multimodal dapat memberikan analgesia yang baik seperti analgesia yang didapatkan pada penelitian ini dengan sampel pembedahan ortopedi ekstremitas bawah dan tidak menyebabkan penurunan rasio sitokin pro-inflamasi terhadap sitokin anti inflamasi dalam 24 jam pasca bedah sehingga menunjukkan tidak terjadi penekanan inflamasi.

Penekanan berlebihan pada respon inflamasi perlu dihindari karena dapat mengakibatkan efek yang kurang baik terutama pada fungsi protektif dan disfungsi organ. Pada penelitian dengan menggunakan dexamethasone dosis tinggi (1 mg/kgBB pra anestesi dan 0,5 mg/kgBB setelah 8 jam pasca bedah) pada bedah CABG ditemukan penurunan kadar IL-6 dan peningkatan kadar serum IL-10 bermakna yang menunjukkan keseimbangan ke arah anti inflamasi namun memberikan efek proteksi organ yang kurang baik (Morariu, 2005)

sementara dosis kortikosteroid lebih rendah dianggap sama efektifnya dengan dosis tinggi sebagai profilaksis pada bedah jantung (Ho KM , 2009).

Walaupun terjadi rasio sitokin yang cenderung ke pro-inflamasi namun analgesia tetap dapat tercapai pada kedua kelompok dalam penelitian dengan adanya modalitas analgesia lain yang diberikan seperti parasetamol sebagai anti nosiseptif dan opioid morfin yang bekerja pada beberapa tempat dalam perjalanan nyeri yang berbeda yang dikenal dengan konsep multimodal analgesia (Buvanendran 2009, Sivrikaya, 1998).

B. RESPON NEURO-ENDOKRIN

Respon kortisol

Setelah suatu perlukaan jaringan, stimuli neurogen berperan pada hipotalamus dan organ-organ target sekresi atau memprovokasi perubahan pada respon neuroendokrin. Perubahan tersebut disebut respon stres terhadap cedera yang ditandai dengan peningkatan sekresi hormon-hormon katabolik (kortisol, glukagon, GH, katekolamin) dan penghambatan mediator anabolik terutama insulin dan testosterone. Sekresi kortisol dari korteks adrenal meningkat dengan cepat setelah pembedahan sebagai hasil dari rangsangan ACTH (*Adrenocorticotropin hormone*) dan tergantung pada beratnya trauma pembedahn dan inflamasi serta dapat dipengaruhi oleh obat-obatan analgesia dan anestesi (Desborough JP, 2000; Burton 2004)

Kadar serum kortisol pada kedua kelompok penelitian menunjukkan kecenderungan terjadi peningkatan pada saat selesai pembedahan dan kemudian menurun sampai jam ke 24 pasca bedah. Namun pada kelompok perlakuan

ditemukan penurunan dari waktu ke waktu pengamatan terutama pada jam ke 24 pasca bedah yang menunjukkan nilai median terendah yaitu 22,06 ng/ml (*range* 4,73–129,3 ng/ml) dan bermakna dibanding nilai kortisol basal sebelum pembedahan. Nilai kortisol pada pembedahan dapat meningkat 4-6 kali dalam 4-6 jam setelah pembedahan (Burton, 2004) namun pada kelompok yang telah mendapatkan dexamethasone pada penelitian ini terjadi penurunan kadar serum kortisol yang bermakna.

Dexamethasone adalah hormon glukokotikoid sintetik yang dapat mencegah dan menekan mediator pro-inflamasi bila diberikan dalam dosis farmakologis sehingga akan mengurangi respon neuroendokrin yang berujung pada penurunan sekresi kortisol oleh sel adrenal. Dexamethasone menghambat akumulasi makrofag dan nuetrofil pada daerah inflamasi dan menyebabkan penghambatan produksi mediator inflamasi terutama prostaglandin (Desborough, 2000; Golubovska, 2008). Dosis Glukokortikoid preoperative Metilpredinsolone akan mengurangi nyeri, hipertermia, IL-6 dan respon PGE (Schulze S, 1992) dan akan mengurangi pengaktifan respon HPA axis. Selain itu pengaturan produksi PGE2 otak yang secara spesifik diatur oleh glukokortikoid dapat mengurangi proses perangsangan aktivitas respon neuroendokrin (Beilin, 2003).

Penelitian Mahdy, 2002 dengan menggunakan diclofenac tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada kadar kortisol serum dalam 24 jam pasca bedah yang berarti bahwa efek penurunan kadar kortisol pada pemberian dexamethasone tidak hanya berhubungan dengan efek anti inflamasi melalui penghambatan pembentukan prostaglandin seperti yang dimiliki NSAIDs tetapi ada mekanisme lain yang mempengaruhi penurunan kadar kortisol. Salah

satunya adalah kemungkinan efek langsung dexamethasone, sebagai glukokortikoid yang menyerupai kortisol, terhadap penghambatan pembentukan sebagian besar sitokin pro-inflamasi yang salah satunya adalah sitokin IL-6 akan menyebabkan berkurangnya rangsang sitokin IL-6 pada sel pituitary untuk melepaskan ACTH yang akhirnya dapat mengurangi pembentukan kortisol (Holzheimer,2000; Jameson, 1997; Singh, 2004). Penurunan konsentrasi kortisol pada pemberian dexamethasone dapat pula diakibatkan adanya glukokortikoid di sirkulasi yang dapat menyebabkan *feedback negative* pada Axis HPA, walaupun mekanisme umpan balik negatif ini biasanya tidak efektif terjadi pada kondisi pasca bedah akibat besarnya rangsang imun yang bisa memicu pelepasan kortisol (Desborough, 2000).

Menurunnya kadar kortisol serum menunjukkan berkurangnya *respon stress* akibat pembedahan dan beberapa penelitian menunjukkan bahwa pengurangan *respon stress* akan memperbaiki prognosis postoperatif termasuk mengurangi aktiftas nosiseptif seperti penghambatan enzim siklooksigenase (Kehlet, 1991, Naito Y 1992, Faist E 1990).

Perubahan Hemodinamik, Pernafasan

Pada pengamatan perubahan nilai hemodinamik dan pernafasan dari waktu ke waktu pada kedua kelompok tidak ditemukan perbedaan bermakna yang menunjukkan bahwa nyeri dan respon neuroendokrin yang ditimbulkan tidak menyebabkan komplikasi kardiovaskular dan respirasi yang bermakna. Hal ini dilihat dari nilai intensitas nyeri yang dihasilkan pada kedua kelompok yang tidak banyak berbeda dan sebagian besar berada dalam klasifikasi intensitas nyeri ringan.

Aktivasi sistem saraf simpatis oleh hipotalamus akan menghasilkan peningkatan katekolamin oleh medulla adrenal dan norefinefrin pada ujung saraf presinaps yang sebagian akan menuju ke sirkulasi. Peningkatan aktivitas simpatis ini menyebabkan efek kardiovaskular yang dapat berupa hipertensi dan takikardia; dan dapat juga berefek pada organ visceral dan gastrointestinal (Desborough, 2000). Hal ini tidak terjadi pada kedua kelompok yang menunjukkan bahwa aktivitas simpatis tidak terlalu dominan terjadi pada subjek penelitian ini.

Aktivasi sistem autonom simpatis oleh rangsang nosiseptive ditentukan oleh keseimbangan inflamasi yang menyebabkan transmisi nosisepsi melalui traktus spinoretikular menuju sistem saraf pusat yang akan mengaktifkan mekanisme sentral noradrenergic di Locus Coroleus (LC) (Chapman, 2008). Selain itu aktivitas LC juga dipengaruhi oleh adanya *Corticotropin Releasing Hormone* (Rassnick S, 1994). Aktifitas adrenergik sentral ini akan merangsang respon simpatik adrenomedular melepaskan katekolamin (Efinefrin dan Norefinefrin) ke sirkulasi yang akan bekerja di organ target menimbulkan peningkatan kerja dan denyut jantung, pernafasan serta organ lainnya (Chapman, 2008). Efek pada organ target seperti jantung dan pernafasan ini tidak ditemukan pada penelitian ini baik pada kelompok yang mendapatkan anti inflamasi maupun yang hanya mendapatkan parasetamol dan morfin yang menunjukkan kurangnya transmisi nosisepsi dan respon adrenergik pada subjek penelitian ini. Dalam suatu meta analisis dilaporkan efek protektif dari pemberian kortikosteroid dosis rendah sama efektifnya dengan dosis tinggi pada bedah jantung untuk menurunkan resiko komplikasi jantung dan pernafasan (Ho KM, 2009).

Penggunaan metode *Patient Controlled Analgesia* (PCA) memungkinkan pasien untuk mempertahankan analgesia yang didapatkan sehingga intensitas nyeri tidak banyak berbeda di antara kedua kelompok dan memungkinkan tidak terjadinya perubahan pada sistem respirasi dan kardiovaskuler bermakna yang biasa terjadi pada intensitas nyeri sedang sampai berat.

C. ANALGESIA PASCA BEDAH

Analgesia yang dihasilkan pada subjek dalam kelompok penelitian dinilai dari hasil nilai intensitas nyeri (NPS istirahat), kebutuhan opioid morfin PCA dan nilai ambang nyeri mekanik PPT pada kedua kelompok.

Perbedaan nilai intensitas nyeri kedua kelompok hanya terjadi pada intensitas nyeri pada saat istirahat di jam ke 24 pasca bedah yang lebih rendah pada kelompok yang mendapatkan dexamethasone namun pada kedua kelompok masih berada dalam klasifikasi intensitas nyeri ringan. Tidak ditemukannya perbedaan nilai intensitas nyeri dan ambang batas nyeri pada kedua kelompok ini sesuai dengan prinsip penggunaan PCA Opioid pada semua subjek yaitu pasien akan menekan tombol kebutuhan analgesia bila mulai merasakan nyeri sehingga hasil akhir dari PCA yang terprogram dengan baik adalah intensitas nyeri yang ringan pada pasien pasca bedah.

Perbedaan yang terjadi adalah jumlah opioid yang dibutuhkan untuk mencapai analgesia yang sama. Pada penelitian ini didapatkan bahwa kelompok yang mendapatkan dexamethasone membutuhkan morfin PCA yang lebih sedikit pada jam ke 24 dan total kebutuhan morfin dibanding kelompok kontrol yang hanya mendapatkan parasetamol dan morfin. Terjadi penurunan kebutuhan

opioid morfin sekitar 13% (rata-rata kebutuhan opioid kelompok perlakuan 3,7 mg dibanding kelompok kontrol 4,3 mg) pada jam ke-4 pasca bedah walaupun statistik tidak bermakna dan penurunan bermakna sekitar 35% dari kebutuhan total opioid dalam 24 jam pasca bedah (rata-rata kebutuhan opioid kelompok perlakuan 4,8 mg dibanding kelompok kontrol 7,4 mg). Hal ini sesuai dengan meta analisis yang menunjukkan kemampuan dexamethasone dalam mengurangi kebutuhan opioid pasca bedah yang disebut sebagai efek *opioid sparring* sekitar 10% kebutuhan *Morphine Equivalent Dose* (MED) pada jam ke-2 pasca bedah dan sebesar 13% pada kebutuhan Morfin dalam 24 jam pasca bedah (Waldron NH, 2012). Dosis di atas 0,1 mg/kgBB sebagai bagian dari multimodal analgesia pada nyeri perioperative dinyatakan dapat efektif mengurangi nyeri pasca bedah dan menurunkan kebutuhan opioid pasca bedah (Oliveira GSD, 2011b) dan dexamethasone dianggap sebagai analgesia non-opioid yang memiliki *opioid-sparing effect* yang jelas berbasis bukti (Macintyre, 2010). Pada bedah ginekologi dilaporkan penggunaan dosis preoperative di atas 0,1 mg/kgBB Dexamethasone menghasilkan kebutuhan opioid yang menurun dan perbaikan pemulihan (Oliveira GSD , 2011c).

Efek dexamethasone dalam mengurangi pembentukan mediator inflamasi akan sangat mempengaruhi berkurangnya sensitisasi perifer pada ujung saraf daerah perifer perlukaan akan berpengaruh pada berkurangnya sensitisasi nosiseptor potensial ambang tinggi dan mengurangi bangkitnya *silent* nosiseptor (Chapman, 2008) sehingga akan mengurangi terbentuknya impuls pada proses transduksi yang dihantarkan ke kornu dorsalis medulla spinalis dan pada akhirnya akan mengurangi kebutuhan opioid yang dibutuhkan dalam proses modulasi.

Opioid juga dinyatakan memiliki efek penekanan sistem imun pada kondisi pasca bedah yang pada dosis terapeutik mampu menekan HPA axis dan menekan produksi hormone hipotalamus dan hipofisis seperti corticotropin dan pada akhirnya kortisol (Golubovska, 2008; Yardeni, 2008; McDonald, 1959). Efektifitas penggunaan opioid sangat jelas ditemukan pada pasien dengan nyeri pasca bedah walaupun tidak cukup efektif menekan *respon stress* pada bedah abdomen atas (Klingsteds, 1987; Desborough, 2000). Pada kondisi inflamasi telah dilaporkan pelepasan peptide opioid endogen dari sel – sel imun yang berada di daerah inflamasi. Opioid endogen ini akan menekan sensitisasi ujung serabut saraf C dan menekan pelepasan mediator inflamasi sehingga berperan pada penekanan aktifivasi nosisepsi (Rittner, 2005; Chapman, 2008). Efek opioid pada perifer inilah yang coba dikembangkan saat ini untuk memberikan efek analgesia perifer opioid tanpa efek sistemik yang bermakna (Golubovska, 2008).

RANGKUMAN HASIL PENELITIAN

1. Dinamika kadar serum CRP tidak mengalami peningkatan pada jam ke-4 pasca bedah namun meningkat tajam pada jam ke-24 pasca bedah, baik pada kelompok dexamethasone maupun kelompok kontrol. *(tabel 2, grafik 1)*

2. Dinamika kadar serum sitokin pro-inflamasi IL-6 mengalami peningkatan pada jam ke-4 dan jam ke-24 pasca bedah dibanding nilai basal pada kelompok dexamethasone walaupun tidak bermakna secara statistik, sebaliknya pada kelompok kontrol terjadi peningkatan bermakna dari waktu ke waktu selama 24 jam pasca bedah. *(tabel 3, grafik 2)*

3. Dinamika kadar serum sitokin anti-inflamasi IL-10 tidak mengalami perubahan dari waktu ke waktu selama 24 jam pasca bedah, baik pada kelompok dexamethasone maupun kelompok kontrol. *(tabel 4, grafik 3)*

4. Dinamika rasio sitokin pro-inflamasi terhadap anti-inflamasi (IL-6/IL-10) mengalami peningkatan bermakna pada jam ke-4 sampai 24 jam pasca bedah pada kelompok dexamethasone sementara pada kelompok kontrol meningkat sesaat pasca bedah sampai 24 jam pasca bedah. *(tabel 5, grafik 4)*

5. Dinamika kadar serum kortisol menunjukkan penurunan bermakna terutama pada 24 jam pasca bedah pada kelompok dexamethasone namun tidak mengalami perubahan bermakna pada kelompok kontrol. *(tabel 6, grafik 5)*

6. Kebutuhan opioid morfin dalam 24 jam pasca bedah lebih rendah pada kelompok dexamethasone dibanding kelompok kontrol. *(tabel 8, grafik 6)*

BAB VIII

SIMPULAN DAN SARAN

A. SIMPULAN

1. Penambahan anti inflamasi steroid dexamethasone 8 mg dosis tunggal preoperatif pada multimodal analgesia parasetamol dan morfin ditemukan bahwa :

   a. Kadar sitokin pro-inflamasi IL-6 pada awalnya menurun pada saat pembedahan selesai kemudian meningkat pada jam ke-4 maupun jam ke-24 pascabedah.

   b. Kadar sitokin anti-inflamasi IL-10 tidak mengalami perubahan selama 24 jam pascabedah.

   c. Rasio IL-6/IL-10 pada awalnya menurun pada saat pembedahan selesai kemudian meningkat pada jam ke-4 maupun jam ke-24 pasca bedah.

   d. Kadar CRP menetap sampai jam ke-4 pascabedah kemudian meningkat tajam sampai jam ke-24 pascabedah dan terjadi pada kedua kelompok.

   Ini menunjukkan bahwa pemberian anti inflamasi steroid dexamethasone 8 mg preoperatif tidak menekan proses inflamasi yang ditandai dengan meningkatnya kadar CRP sampai 24 jam pascabedah.

2. Pada kelompok Dexamethasone ditemukan kadar kortisol serum menurun secara bermakna pada jam ke-24 pasca bedah dibanding kelompok kontrol. Ini menunjukkan bahwa respon stress sangat menurun dengan penambahan anti inflamasi steroid dexamethasone 8 mg dosis tunggal preoperatif.

3. Pada kelompok Dexamethasone ditemukan kebutuhan morfin selama 24 jam pascabedah menurun bermakna dibanding kelompok kontrol. Ini menunjukkan bahwa dexamethasone memiliki *morphine sparing effect* yang tinggi.

Simpulan Klinis

1. Pemberian anti inflamasi steroid dexamethasone 8 mg dosis tunggal preoperatif pada multimodal analgesia perioperatif untuk penanganan nyeri pasca bedah tidak menyebabkan penekanan proses inflamasi tetapi disertai dengan menurunnya *respon stress* dan berkurangnya kebutuhan opioid pasca bedah dengan analgesia yang adekuat selama 24 jam pascabedah.
2. Pemberian anti inflamasi steroid dexamethasone 8 mg dosis tunggal preoperatif pada multimodal analgesia perioperatif untuk penanganan nyeri pasca bedah ortopedi lebih efektif dibandingkan dengan tanpa dexamethasone.

B. SARAN

Perlu ada penelitian lebih lanjut tentang efek pemberian anti inflamasi steroid sebagai analgesia perioperatif yang dikaji dari aspek parameter proses penyembuhan trauma pembedahan mulai dari fase inflamasi, proliferasi sampai fase remodelling dengan menggunakan dosis dan jenis steroid yang berbeda.

DAFTAR PUSTAKA

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cytokines. In: cellular and molecular immunology. In: Postoperative pain management: an evidence-based guide to practice 6th ed. Shorten G, editor. Saunder Elseiver: Philadelphia 2007: 267-78.

Ahmad, MR. 2012. Peran analgesia epidural preemtif terhadap intensitas nyeri, respon hemodinamik serta dinamika kadar sitokin proinflamasi dan antiinflamasi pada pasca bedah ekstremitas bawah. Disertasi Doktoral, Universitas Hasanuddin.

Aitkenhead AR, Smith G, Rowbothan DJ. Analgesic drugs. In : Aitkenhead AR, Smith G, Rowbothan DJ, eds. Textbook of anaesthesia 5th ed. Chapter 5. Nedherland: Churchill Livingstone Elseiver; 2005: 64-78.

Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: result from a national survey suggest postoperative continues to be undermanage. Anaesth Analg 2003;97(2):534-40.

Azab ZE, Rosseel PM, Lange JJ, et al. Dexamethasone decreases the pro- to anti-inflammatory cytokine ratio during cardiac surgery. British Journal NAethesia 2002; 88(4):496-501

Baratawidjaya KG. Sitologi. In: Imunologi dasar 6th ed. FKUI; Jakarta 2004: 128-38.

Baxendale BR, Vater M, Lavery KM. Dexamethasone reduces pain and swelling following extraction of third molar teeth. Anaesthesia 1993; 48: 961–4

Bromage PR, Shibata HR, Willoughby HW. Influence of prolonged epidural blockade on blood sugar and cortisol responses to operation upon the upper part of abdomen and thorax. Surg Gynaecol Obstetr 1971; 21:330-35

Buland K, Zahoor MU, Asghar A, et al. Efficacy of Single Dose Perioperative Intravenous Steroid (Dexamethasone) for Postoperative Pain Relief in Tonsillectomy Patients. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan 2012; 22 (6): 349-52

Burton D, Grainne N, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. In: Continuiting education in anaesthesia. Crit Care Pain 2004;4(5):114-7.

Busti AJ, Hooper JS, Amaya CJ, Kazi S. Effects of Perioperative Antiinflammatory and Immunomodulating Therapy on Surgical Wound Healing. Pharmacotherapy. 2005;25(11):1566-1591

Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. Cur Op Anaesth 2009;22:588-93.

Buvanendran A, Kroin JS. Does manipulating local surgical wound cytokines improve surgical outcomes? Anesth Analg 2010;11(6):1335-6.

Campbell WI, Kendrick RW. Postoperative dental pain—a comparative study of anti-inflammatory and analgesic agents. Ulster Med J 1991; 60: 39–43

Cappabianca G, Rotunno C, Schinosa LDL, et al. Protective Effects of Steroid in Cardiac surgery : A meta analysis of Randomized Double-Blind Trials. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 2011; 25: 156-65

Carr DJJ, Serou M. Exogenous and endogenous opioids as biological response modifiers. Imm Ph 1995;31:59-71.

Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and Stress in A system perspective : Reciprocal Neural, Endocrine and Immune Reactions. J Pain 2008; 9(2):122-45

Cunha TM. Cascade of cytokines mediates mechanical inflammatory hypernociception in mice. PNAC 2005;102(5):1755-60.

David CM, Mound EM, Rice S, Wright K, Jenkins B, et al. Parasetamol and selective and non-selective non-steroidal anti inflammatory drugs (NSAID) for the reduction of morfin-related side effects after major surgery: a systemic review. Health Tech Ass 2010;14(17):33-9.

Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. BJA 2000;85:109-17.

Djalali AG. Is there a Role for IV Dexamethasone in Perioperative Pain Management ? J Anesth Clin Res 2012, 3:9

Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in Wound Repair : Molecular and Cellular Mechanism. Journal of Investigative Dermatology 2007;127: 514-24

Esme H, Kesli R, Apliogullari B, Duran FM, Yoldas B. Effect of flurbiprofen on CRP, TNF-α, and IL-6, and post operative pain of thoracotomy. Int J Med Sci 2011;8:121-221

Faist E, Ertel W, Cohnert T, et al. Immunoprotective effects of cyclooxygenase inhibition in patients with major surgical trauma. *J Trauma* 1990;30: 8–17

Frank JW. Central proinflammatory cytokines and pain enhancement. Neurosignals 2005;14:166-74.

Feroci F, Rettori M, Borrelli A, etv al. Dexamethasone prophylaxis before thyroidectomy to reduce postoperative nausea, pain, and vocal dysfunction: a randomized clinical controlled trial. Head Neck 2011; 33: 840–6

Fischer A. Pressure algometry over normal muscle : standard values, validity, and reproducibility of pressure threshold. Pain. 1987;30:115-26

Frizelle H. Mechanism of postoperative pain-nociceptive. In: Shorten G, Editor. Postoperative pain management: an evidence-based guide to practice. Saunder Elseiver; Philadelphia 2006: 27-33.

Fukami Y, Terasaki M, Okamoto Y, et al.Efficacy of preoperative dexamethasone in patients with laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized double-blind study. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2009; 16: 367–71

Gan TJ, Meyer TA, Apfel CC, et al. Society for ambulatory anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 2007;105: 1615-28

Garcia JBS, Sakata RK, Issy AM, et al. Cytokines and Anesthesia. Rev Bras Anestesio 2002;61:2:255-65

Giannoudis PV, Smith MR, Evans RT, et al. Serum CRP and IL-6 levels after trauma. Acra Orthop Scand 1998; 69 *(2)*: 184-8

Guo S, Dipietro LA. Factors Affecting Wound Healing. *J Dent Res* 2010;89(3):219-29

Golubovska I, Vanags I. Anaesthesia and stress response to surgery. Proc Latvian Acad Sci 2008;62(4):141-7.

Hall, G.M., Salmon, P. Physiological and psychological influences on postoperative fatigue. *Anesth. Analg.* 2002; **95:**1446–50

Hamza M, Dionne RA. Mechanism of non-opioid analgesics beyond cyclooxygenase enzyme inhibition. Curr Mol Pharm 2009:36-41.

Harris AL. Cytotoxic-therapy-induced vomiting is mediated via enkephalin pathways. Lancet 1982; 1:714–6.

Holzheimer RG, Steinmetz W. Local ans systemic concentration of pro-and anti-inflammatory cytokines in human wounds. Eur J Med Res 2000;79:161-5.

Heper Y, Akalin EH, et al. Evaluation of serum c reactive protein, procalcitonin, tmour necrosis factor alpha, and interleukin levela as diagnostic and prognostic parameter in patient with community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock. Eur J Microbiol Infect Dis 2006;2:481-91.

Henzi I, Walder B, Tramer MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systemic review. Anesth Analg 2000;90:694-712.

Ho KM, Tan JA. Benefits and Risks of Corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery : A dose response meta analysis. Circulation 2009; 119:1853-66

Holte K, Kehlet H. Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. J Am Coll Surg 2002; 195: 694–712.

Hou CY, Li XL, Jiang F, et al. Comparative evaluation of surgical stress of laparoscopically assisted vaginal radical hysterectomy and lymphadenectomy and laparatomy for early-stage cervical cancer. Oncology Letters 2011;2: 747-52.

Iohom G. Clinical Assessment of Postoperative Pain. In : Postoperative pain management: an evidence-based guide to practice. Shorten G, editor. Saunder Elseiver; Philadelphia 2006: 111-17.

Jameson P, Desborough JP, Bryant AE, Hall GM. The effect of cortisol suppression on the interleukin-6 and white cell response to surgery. Acta Anesth Scand 1997;40:123-6

Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms?. Trends in Neurosciences 2003; 26:696-704

Jongh RF. The role of interleukin-6 in nociception and pain. Anesth Analg 2003;96:1096-103.

Kanaan, S. A., Poole, S., Saade, N. E., Jabbur, S., & Safieh-Garabedian, B. Interleukin-10 reduces the endotoxin-induced hyperalgesia in mice. J Neuroimmunol 1998; 86(2): 142–50.

Kato M, Honda I, Suzuki H, Murakami M, Matsukawa S, et al. Interleukin-10 production during and after upper abdominal surgery. J Clin Anesth 1998;10:185-8.

Kawahito Y. Clinical implication of COX-2 inhibitor. Inflam Reg 2007;27(6):550-45.

Kawasaki Y, Zhang L, Kun CJ, Rong JR. Cytokines mechanism of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-6, and tumour necrosis factor-α in regulating synaptic and neuronal activity in the supervicial spinal cord. J Neurosc 2008;28(20):5189-94.

Kehlet H. The surgical stress response: should it be prevented? *Can J Surg* 1991;34:565–7.

Kim MH, Hahm TS. Plasma level of interleukin-6 and interleukin-10 are affected by ketorolac as an adjunct to patient controlled morfin after abdominal hysterectomy. The Clin J of Pain 2001;17(1)72-7.

Kingstedt C, Giesecke K, Hamberger B, Janber PO. High and low dose fentanyl anesthesia, circulatory and cathecolamine response during cholecystectomy. British Journal Anesthesia 1987;59:184-8.

Krajnik M, Finlay IG, Zylicz Z. Opioids effect inflammation and the immune system. Pain Rev 1998;5:147-54.

Kurek JB, Austin L, Cheema SS. Up-regulation of leukaemia inhibitory factor and interleukin-6 in trasected scistic nerve and muscle following denervation. Neuromuscul Disord 1996;6:105-14.

Macintyre PE, Schug SA, Scott DA, Visser EJ, Walker SM. *Acute Pain Management: Scientific Evidence* (3rd edition), ANZCA & FPM, Melbourne. 2010a

Macintyre PE, Schug SA, Scott DA. Physiology and psychology of acute pain. In: Acute pain management: Scientific evidence 3rd edition 2010.

Macintyre PE, Schug SA. Patient controlled analgesia. In: Acute pain management a practical guide. Saunders Elseiver; Philadelphia 2007: 139-60.

Macyntre PE, Coldrey J. Patient controlled analgesia. In : Sinatra RS, Casasola OA, Ginsberg B, Viscusi ER, eds. Acute pain management, 1st ed. New York : Cambridge University Press; 2009: 204-12.

Mahdy AM, Galley HF, Abdel-Wahed MA, et al. Differential modulation of interleukin-6 and interleukin-10 by diclofenac in patients undergoing major surgery. British Journal Anesthesia 2002;88(6):797-802

Marchant A, Deviere J, Byl B, de Groote D, Vincent JL, Goldman M. Interleukin-10 production during septicemia. Lancet 1994;343(8899):707-8.

Madiyono B, Moeslichan M, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto I. Perkiraan Besar Sampel. In : Sastroasmoro S, Ismael S, eds. Dasar-Dasar Metodologi Peneitian Klinis, edisi 3. Sagung Seto; 2007:303-31

McCormack J, Power I. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Acetaminophen: Pharmacology for the Future. In : Sinatra RS, Casasola OA,

McDonald RK, Evans FT, Weise VK, et al. Effect of morphine and nalorphine on plasma hydrocortisone level in man. J Pharmac Exp Ther 1959;125:241-7

Mols GPMF. A focus on the cardiovascular consecuences. In: Anesthesiological strategies to modulate the surgical stress response. Universitire Pers Maastricht 2007 chapter 2:15-35.

Morariu AM, Loef BG, Aarts LP, et al. Dexamethasone : benefit and prejudice for patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting : a study on myocardial, pulmonary, rena, intestinal and hepatic injury. Chest 2005; 128(4):2[illegible]87

Morgan GE, Mikhael MQ, Murray MJ. Pain management. In: clinical anesthesiology 3rd edition. New York, Lange Medical Books 2002: 309-15.

Munck, A.,Naray TA. The ups and downs of glucocorticoid physiology: Permissive and suppressive effects revisited. Mol.Cell. Endocrinol., 1992;90(1),1–4.

Murphy D. Applied clinical pharmacology of opioid. In: postoperative pain management: an evidence-based guide to practice. Shorten G, editor. Saunder Elseiver; Philadelphia 2006: 127-36.

Nagaratman M, Sutton H, Stephen R. Prescribing sanalgesia for the surgical patient. Br J Hospital Med 2007; 68(1): 7-8.

Naito Y, Tamai S, Koh S, et al. Responses of plasma adrenocorticotropic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 1992;77:426–31

Oliveira CM, Sakata RK, Issy AM, et al. Cytokines and Pain. Rev Bras Anestesio 2011a;61:2:255-65

Oliveira GSD, Almeida DA, Benzon HT, McCharty RJ. Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain : A meta analysis of Randomized Controlled Trials. Anesthesiology 2011b;115:575-87

Oliveira GSD, Ahmad S, Fitzgerald PC, et al. Dose ranging study on the effect of perioperative dexamethasone on postoperative quality of recovery and opioid consumption after ambulatory gynaecological surgery. Br J Anaesth 2011c; 107(3): 362-71

Omera MA. Do volatile anesthetics modify the immune response in surgical patients?. AJAIC 2006;9(2):34-4.

Park K, Kim CW, Park SB, Kim NJ, Jang SH. Reliability and Usefulness of the pressure pain threshold measurement in patients with myofascial pain. Ann Rehabil Med 2011;35:412-17

Parhizgar SE, Ekhtiari H. A review on experimental assessment of pain threshold in healthy human subjects. Summer 2010;1(4):61-6.

Penas C, Blanco C. The immediate effect of ischaemic compression technique and transverse friction massage on tenderness of active and latent myofascial trigger point: a pilot study. J Body Move Therapist 2006;10:3-9.

Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J. Clin. Invest 2003; 111: 1805-12.

Pergolizzi J,Wills LAM. Multimodal analgesic therapy. In: postoperative pain management: an evidence based guide to practice. Shorten G, editor. Philadelphia 2006: 182-96.

Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome from surgery. A review of predictive factors. Anaesth 2000;93:1123-33.

Poole, S., Cunha, F. Q., Selkirk, S., Lorenzetti, B. B., & Ferreira, S. H. Cytokine-mediated inflammatory hyperalgesia limited by interleukin-10. Br J Pharmacol 1995; 115(4): 684–88.

Rassnick S, Sved AF, Rabin BS. Locus coeruleus stimulation by corticotropin-releasing hormone suppresses in vitro cellular immune responses. J Neurosci 1994;14:6033–40

Rittner HL, Brack A, Stein C. Pain and the immune system. BJA 2008;101(1):40-4

Rittner HL, Stein C. Involvement of cytokines, chemokines and adhesion molecules in opioid analgesia. Eur J Pain 2005;9:109–12

Rosalki SB. C-reactive protein. Int J Clin Pract. 2001;55:269–70

Rosen HI, Bergh IH, Oden A, Martensson LB. Patients experiences of pain following day surgery- at 48 hours, seven days and three months. The Open Nurs Journal 2011; 5:62-9

Schulze S, Sommer P, Bigler D, et al. Effect of combined prednisolone, epidural analgesia, and indomethacin on the systemic response after colonic surgery. Arch Surg 1992; 127(3):325-31

Sharma B, Bhattacharya B, Kumar VD. Cytokines-Clinical Application in Pain, Anesthesia and Critical Care: A Review. J Anesth Clin Pharmacol 2003;19(1):3-14

Sheehan P, Hall GM. Cytokines, anaesthesia. Br J Anaesth 1999;83(2):232-45

Stein C, Reinhold T. The immunological, inflammatory and neuronal responses to surgery. In: Postoperative pain management. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2006. p. 43-58.

Svensson P, Engelsen M. The anatomy and pathophysiology of acute pain. In: Fridlund B, editor. Management of acute pain. Studies in anesthesia nursing. Lund: Studentlitteratur; 2006. p. 9-27.

Svensson P, [illegible]. Multimodal management of acute pain, the role of [illegible]. Malmö: Liber; 2007. [illegible]

Tracey KJ. Reflex control of immunity. Nature Reviews Immunology 2009;9(6):418-28

Singh N, Rieder MJ, Tucker MJ. Mechanism of Glucocorticoid-mediated anti-inflammatory and immunosuppressive action. Pediatric and Perinatal Drug Therapy 2004;6(2):107-15

Sivrikaya GU. Multimodal analgesia for post operative pain; a literature review. Perspective 1998;9:11-28.

Stoelting RK, Hillier CS. Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 4th ed. Philadelphi: Lippincot Williams and Wilkins; 2006. Chapter 11. Cylooxygenase-2 inhibitors and nonspesifik nonsteroid anti-inflammatory drugs; p.276-90.

Stoelting RK, Miller RD. Opioids. In: basics of anesthesia 5th ed. Churchill Livingstone 2009: 112-22.

Su WH, Cheng MH, Lee WL, Tsou TS, Chang WH, et al. Nonsteroid anti inflammatory drugs for wound: pain relief or excessive scar formation? Mediator of inflammation 2010. phwang@vghtpe.gov.tw

Takumi T, Koido Y, Aiboshi J, Yamashita T, Shuzaki S, Kurokawa A. The ratio of interleukin-6 to interleukin-10 correlates wiyh severity in patients with abdominal and chest trauma. Am J Emerg Med 1999;17:548-51.

Tanra AH. Prinsip dasar pengelolaan nyeri. Makalah symposium penanganan nyeri PIB XII. Unhas Makassar 2000:1-7.

Thacker MA. Pathophysiology of peripheral neuropathic pain: immune cells and molecules. Anesth Analg 2007;105:838-47.

Thangaswamy CR, Rewari V, Trikha A, Dehran M, Chandralekha. Dexamethasone before total laparoscopic hysterectomy: a randomized controlled dose–response study. J Anesth 2010; 24: 24–30

The American Society of Anesthesiologist task force on acute pain management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperatif setting. Anesth 2004;100:1574-81.

Turkoglu OF, Eroglu H, Okutan O, Tun MK, Bodur E, et al. A comparative study of treatment for brain edema: Magnesium sulphate versus dexamethasone sodium phosphate. Journal of Clinical Neurscience 2008;15(1):60-65

Vierri JR WA. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: targets for analgesic drug development? Pharm Ther 2006; 112: 116-38.

Viscusi ER, Singla N, Gonzales A, Saad N. IV acetaminophen improves pain management and reduced opioid requirement in surgical patient: a review of critical data and case-based presentation. Anesth News april 2012.

KEMENTERIAN PENDIDIKAN NASIONAL
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu
JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM 10, Makassar Telp (0411)5780103. Fax (0411) 581431
Contact person dr. Agussalim Bukhari,PhD,SpGK (HP 081241850858), email. agussalimbukhari @ yahoo.com

REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK
Nomor : 1764 /H4.8.4.5.31/PP36-KOMETIK/2013

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, setelah melalui pembahasan dan penilaian, pada rapat tertanggal 27 November 2013, telah memutuskan, protokol penelitian berjudul:

Peranan Anti-Inflamasi Pada Nyeri Pasca Bedah (Kajian Pada Efek Steroid Dexamethasone Terhadap Dinamika Sitokin Pro- Dan Anti-Inflamasi. Kadar CRP dan Kortisol Serta Analgesia Pasca Bedah Tungkai Bawah)

dengan Peneliti Utama: **dr. A.M. Takdir Musba.,SpAn, KMN**

No. Register

U	H	I	3	1	1	0	4	0	5

yang diterima pada tanggal: 8 November 2013

Perbaikan diterima tanggal: 6 Desember 2013

dapat disetujui untuk dilaksanakan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
Persetujuan Etik ini berlaku sejak tanggal ditetapkan sampai dengan batas waktu pelaksanaan penelitian.

Pada akhir penelitian, laporan pelaksanaan penelitian harus diserahkan kepada KEPK Fakultas Kedokteran Unhas. Jika ada perubahan protokol dan /atau perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan kajian etik penelitian (amandemen protokol).

Makassar, 20 Desember 2013

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fak. Kedokteran Unhas

Ketua

Prof.Dr.dr.Suryani As'ad,M.Sc,Sp.GK
NIP 19600504 1986 01 2 002

Sekretaris

dr.Agussalim B. MMed.Ph.D.SpGK
NIP 19700821 1999 03 1 001

NASKAH PENJELASAN KEPADA SUBYEK UNTUK PERSETUJUAN

Selamat siang Ibu/Saudari.

Bagaimana keadaannya Ibu/Saudari? Kenalkan nama saya dr.A.M.Takdir Musba, saya adalah dokter bius yang juga menangani pasien-pasien dengan nyeri seperti nyeri setelah pembedahan. Pembiusan yang akan Bapak/Ibu jalani untuk operasi tungkai bawah ini adalah pembiusan sebagian badan namanya anestesi spinal. Jenis anestesi spinal dengan obat Bupivakain adalah standar tindakan bius yang terpilih untuk jenis operasi mulai dari perut bawah sampai tungkai. Jarum Spinal akan digunakan di punggung belakang bawah anda dan segera akan merasakan kram dan mati rasa setelah penyuntikan pada daerah kaki anda yang akan dioperasi. Cara penyuntikan adalah dengan posisi Bapak/Ibu/Saudara(i) miring ke kiri dengan lutut ditekuk ke arah perut. Komplikasi dari teknik ini sangat minimal yaitu nyeri pada saat penyuntikan jarum spinal namun sebelum penyuntikan Bapak/Ibu/Saudaar(i) akan diberi bius lokal sehingga tidak terasa sakit dan penurunan tekanan darah namun biasanya masih dalam batas normal dan bila terjadi dapat kami berikan obat untuk mengembalikan ke tekanan darah normal.

Semua pasien dalam penelitian ini akan mendapat obat anti nyeri setelah pembedahan berupa Parasetamol 1 gram lewat cairan infus dan obat anti sakit opiat morfin yang diberikan dengan menggunakan mesin yang disebut PCA dimana setelah pembedahan anda sendiri yang menentukan kebutuhan obat anti nyeri sesuai dengan nyeri operasi yang anda rasakan. Tentunya teknik ini telah aman digunakan pada banyak pasien. Kami telah mengatur program pemberian obat pada mesin ini sehingga akan aman digunakan dan memberi manfaat kepada anda. Pada penelitian ini akan terdapat dua kelompok yaitu kelompok yang mendapat obat anti radang Dexametasone 10 mg 2 cc dan kelompok yang mendapatkan NaCl 0,9% 2 cc secara suntikan ke infus dan Bapak/Ibu/Saudara(i) tidak tahu apakah anda masuk salah satu kelompok tersebut.

Apabila setelah pembedahan dalam waktu 24 jam pengamatan penelitian ini Bapak/ibu/saudara(i) masih merasakan nyeri, maka akan diberikan tambahan obat penghilang nyeri sampai nyeri berkurang dan dilanjutkan kembali dengan program PCA yang telah ada, namun biasanya jarang terjadi selama Bapak/Ibu/Saudara(i) menggunakan mesin PCA ini dengan baik.

Beratnya nyeri yang ibu rasakan akan diukur dengan skor nyeri NRS dengan angka 0 sampai 10 dengan nilai 0 berarti tidak nyeri sementara 10 adalah nyeri paling hebat yang anda rasakan. Selain itu akan dilakukan pemeriksaan nilai ambang nyeri dengan alat *algometer* (pemeriksa ambang tekanan) dengan cara alat ini akan memberikan penekanan pada daerah sekitar 3 cm di luar luka operasi dan penekanan dihentikan sampai anda mulai merasakan nyeri awal. Pemeriksaan ini dilakukan 4 kali yaitu pada saat sebelum pembiusan, sesaat setelah selesai operasi, 4 jam dan 24 jam setelah selesainya operasi.

Penelitian ini akan memeriksa kemampuan tubuh bereaksi terhadap radang dan tingkat nyeri setelah operasi yang dilihat dari kadar interleukin-6, interleukin-10, C-reactive protein dan kadar hormone kortisol dalam darah yang merupakan penanda adanya proses radang dalam tubuh. Jadi nantinya contoh darah Ibu/Saudara(i) akan diambil lebih kurang 3 ml sebanyak

empat kali pengambilan yaitu pada saat sebelum operasi, sesaat setelah operasi, 4 jam setelah operasi dan 24 jam setelah operasi. Darah diambil dari pembuluh darah di tangan dengan menggunakan jarum suntik. Akan ada rasa nyeri saat pengambilan contoh darah, namun hal itu akan dihindari dengan sebelumnya diberikan bius lokal pada daerah suntikan.

Bagi Bapak/Ibu/Saudara(i) akan mendapat manfaat dengan pengelolaan nyeri dan pengawasan yang lebih baik dan tentunya hasil penelitian ini menambah pengetahuan untuk mencegah reaksi radang dan nyeri setelah operasi sehingga komplikasi setelah pembedahan akibat reaksi radang bisa dihindari.

Efek samping yang mungkin timbul selama masa pasca bedah dengan obat opiat Morfin yang digunakan adalah rasa mual, pusing, mengantuk dan menurunnya frekuensi nafas walaupun jarang terjadi namun bila terjadi kami akan berikan obat dan penanganan yang sesuai. Pada saat pembiusan kami siapkan obat-obat dan alat-alat darurat atau emergensi di dalam ruang operasi. Efek samping yang muncul pada pemberian Dexamethasone jangka waktu lama adalah keluhan nyeri pada lambung namun pada penelitian ini hanya diberikan sebanyak satu kali dan suatu penelitian dengan jumlah pasien yang banyak menemukan bahwa penggunan dosis tunggal Dexamethason ini tidak menimbulkan efek samping berarti seperti pada penggunaan waktu lama (Waldron, 2012).

Jika setuju, maka Bapak/Ibu/Saudara(i) akan mendapatkan pengawasan ketat selama prosedur berlangsung dan semua biaya untuk tindakan dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini ditanggung sepenuhnya oleh saya selaku peneliti. Semua data-data mulai dari identitas sampai hasil penelitian akan dijamin kerahasiannya. Namun bila Ibu/Saudari tidak bersedia ikut dalam penelitian ini atau mungkin mengundurkan diri dari penelitian ini, kami tidak akan memaksakannya dan tetap akan memberikan pelayanan sebagaimana mestinya sesuai dengan standar pelayanan medis yang berlaku.

Bila ada sesuatu ketidaksesuaian selama rangkaian penelitian ini, Bapak/Ibu/Saudara(i) bersama saya selaku peneliti dapat menelaah kembali untuk mencari jalan terbaik dalam menangani ketidaksesuaian tersebut. Jika ada yang belum dimengerti dipersilakan untuk bertanya.

Terima kasih,

dr.A.M.Takdir Musba, SpAn.KMN
Alamat : Jl. Datuk Ditiro II No. 15
Makassar
HP : 0811463304/04119170911

DISETUJUI OLEH KOMISI
PENELITIAN KESEHATAN
FAK. KEDOKTERAN
UNHAS

TGL.....

PERSETUJUAN SETELAH PENJELASAN

PERANAN ANTI-INFLAMASI PADA NYERI PASCA BEDAH
(KAJIAN PADA EFEK STEROID DEXAMETHASONE TERHADAP DINAMIKA SITOKIN PRO-DAN ANTI-INFLAMASI, KADAR CRP DAN KORTISOL SERTA ANALGESIA PASCA BEDAH TUNGKAI BAWAH)

Yang bertandatangan dibawah ini :

Nama/Umur :
Alamat :
No. Rekam Medis :

MENYATAKAN DENGAN SESUNGGUHNYA BAHWA SAYA TELAH MENDAPATKAN PENJELASAN DAN KESEMPATAN BERTANYA HAL-HAL YANG BELUM SAYA MENGERTI TENTANG PENELITIAN INI. PENJELASAN TERSEBUT MELIPUTI MANFAAT SERTA EFEK SAMPING DARI PEMBERIAN DEXAMETHASONE 10 MG INTRAVENA DIBANDINGKAN DENGAN PLACEBO NACL 0,9% YANG DITAMBAHKAN PADA PARASETAMOL 1 GR DAN OBAT OPIATE MORFIN DENGAN MESIN PCA (YANG DIKONTROL OLEH PASIEN) SEBAGAI ANTI NYERI SETELAH PEMBEDAHAN YANG AKAN SAYA DAPATKAN SELAMA PENELITIAN INI.

EFEK SAMPING YANG MUNGKIN DITIMBULKAN DARI OBAT INI ADALAH MUAL, PUSING, MENGANTUK, PENURUNAN TEKANAN DARAH DAN NYERI PADA SAAT PENGAMBILAN SAMPEL DARAH DAN PENILAIAN AMBANG NYERI. BILA TERJADI HAL DEMIKIAN PENELITI AKAN MEMBERIKAN OBAT-OBATAN DAN MELAKUKAN TINDAKAN UNTUK MENANGANI EFEK SAMPING TERSEBUT. NAMUN, SECARA TEORITIS DAN LAPORAN PENELITIAN SEBELUMNYA BAHWA PERLAKUAN PEMBERIAN OBAT INI MEMILIKI EFEK SAMPING YANG MINIMAL.

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

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

Makassar, 2014

Saksi, Tanda Tangan Yang Menyatakan,

1. ....

2. .... (.....)

Penanggung Jawab Medik Penelitian
Prof.dr.A.Husni Tanra, PhD.
Telp.0816251597/04115615245
Jl.Hertasning Blok E7 No. 12 Makassar

PenanggungJawab Penelitian
dr.A.M.TakdirMusba, SpAn.KMN
Tlp. 0811463304/04119170911
Jl.Datuk Ditiro II No.15 Makassar

DISETUJUI OLEH KOMISI
PENELITIAN KESEHATAN
FAK. KEDOKTERAN
UNHAS

TGL.....

CASE REPORT FORM

I. Identitas

Nama/Umur : (Inisial) ...../ .....tahun

Jenis Kelamin : .....

BB/TB : ..... kg/.....cm.

Diagnosis : .....

II. Anamnesis

.....

III. Pemeriksaan Fisis

Tanda Vital :

Tekanan Darah : ..... mmHg Pernapasan : .....x/mnt BB :.....kg

Denyut Nadi : .....x/mnt Suhu : .....°C TB :.....cm

Kepala :

Leher :

Thoraks :

Abdomen :

Ekstremitas :

IV. Pemeriksaan Penunjang

Laboratorium :

- Darah rutin
- Urine rutin
- Kimia darah

Pemeriksaan penunjang lainnya :

- Foto Thorax
- EKG

V. Diagnosis

.....

VI. Kesimpulan

VII. Pengamatan :

Lembar Pengamatan

Data Pribadi Pasien

Nama pasien	:		BB	:	Kg
Umur	:	thn	TB	:	cm
Jenis Kelamin	:		BMI	:	Kg/m^2
Alamat	:		No.Sampel	:	
No Rekam Medis	:				

Data Klinis

1. Diagnosis MRS :
2. ASA PS :
3. Mulai Anestesi :
4. Mulai Operasi :
5. Selesai Operasi :

Jumlah rescue dalam 24 jam : kali

Total kebutuhan analgetik tambahan selama 24 jam : mg

Kepuasan Pasien :

1. Puas
2. Tidak puas

Lembar Pengamatan

Waktu	Sebelum pembedahan dimulai	Sesaat setelah pembedahan selesai	4 Jam setelah pembedahan	24 jam setelah pembedahan
Kadar IL-6 (pg/ml)				
Kadar IL-10(pg/ml)				
Kadar CRP				
Kadar kortisol				
NRS diam				
NRS bergerak				
Pressure Pain Treshold				
TD (mm Hg)				
N (kali / menit)				
Suhu (°C)				
Pernapasan	-	-		
Kebutuhan morphine PCA				

Efek samping yang muncul : (waktu dan pemberian obat-obatan rescue)

Mual :

Muntah :

Pusing :

Penurunan Frekuensi Nafas :

Rescue Fentanyl 1 mcg/kgBB intravena		
Jam	NRS sebelum	NRS sesudah

ADVERSE EVENT FORM

entitas

ama (Inisial) / Umur :

o. MR :

iagnosis :

dverse event

No.	Gejala	Berat	Ringan	Tidak Ada
1	Mual			
2	Pusing			
3	Sedasi			
4	Penurunan frekuensi nafas			
5	Nyeri pascabedah			
6	Alergi			

Penanganan *adverse event*

No.	Gejala	Penanganan
1	Mual	Pemberian ondensetron 4 mg intravena
2	Pusing	Penurunan dosis Morfin PCA
3	Sedasi	Penurunan dosis Morfin PCA
4	Penurunan frekuensi nafas	Pemberian Nalokson 1 mcg/kgBB
5	Reaksi alergi	Standar penanganan alergi tergantung berat ringannya gejala alergi
6	Nyeri	Pemberian rescue Fentanyl intravena 50 mcg

Peneliti,

dr.A.M.Takdir Musba, SpAn.KMN

P0200309029

URAIAN PROSEDUR PEMERIKSAAN KADAR SERUM SITOKIN (IL-6, IL-10), CRP DAN KORTISOL

❖ Preparasi Spesimen

Pemeriksaan ini menggunakan sampel serum

➢ Koleksi Spesimen

1. Untuk serum, darah dikoleksi dalam BD SST (Serum Separator Tubes) lalu biarkan pada suhu ruang selama 2 jam atau semalaman pada suhu 4 °C. Kemudian sentrifus selama 15 menit dengan kecepatan 1.000 x g.

➢ Penyimpanan Spesimen

1. Spesimen serum disimpan dalam suhu ruang sampai dengan 3 hari, dalam suhu 2 – 8 °C selama 1bulan, dalam suhu -20 °C selama 6 bulan serta dalam suhu -80 °C untuk jangka waktu 12 bulan
2. Spesimen serum di-aliquot sebanyak 800 – 900 µL dalam tabung polypropylene 2 mL
3. Spesimen serum dapat dibeku ulang selama 3 kali

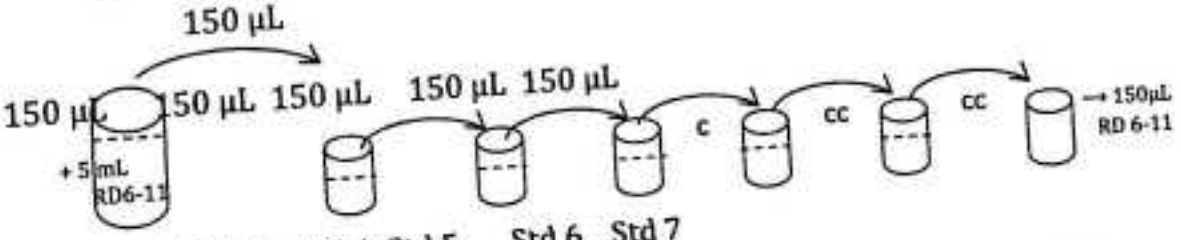
❖ Preparasi Reagensia

➢ Jika menggunakan spesimen serum, simpan spesimen dalam suhu ruang selama 15–30 menit dan vortex selama 5 – 10 detik sebelum digunakan

➢ Simpan reagen dalam suhu ruang sebelum diproses (± 30 menit)

HUMAN IL 6 HS R&D ELISA KIT

1. Biarkan reagen pada suhu ruang selama ± 30 menit
2. Membuat *dilusi standar*
   - Vial standar ditambahkan 5 mL RD6-11, lalu inkubasi selama 15 menit



Standar 1Std 2 Std 3 Std 4 Std 5 Std 6 Std 7

3. Membuat peta letak standar dan sampel

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Std 1	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
B	Std 2	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
C	Std 3	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
D	Std 4	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl

E	Std 5	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
F	Std 6	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
G	Std 7	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
H	Blank	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl

4. Menambahkan 100 µL standar dan sampelke dalam microwell sesuai peta letak standar dan sampel *(point 3)*, blank diisi RD6-11.
5. Menutup microwell dengan *adhesive strip* lalu inkubasi pada suhu ruang selama 120 menit pada shaker 500 ± 50 rpm
6. – Membuat wash buffer 1X

Wash Buffer 10X	Destilat Water
10 mL	90 mL
25 mL	225 mL

7. Melakukan aspirasi microwell (buang cairan) dan dicuci dengan 400 µL wash buffer 1X sebanyak 6 kali
8. Menambahkan 200 µL *conjugate* ke seluruh well
9. Menutup microwell dengan *adhesive strip* lalu inkubasi pada suhu ruang selama 120 menit pada shaker 500 ± 50 rpm
10. Melakukan aspirasi microwell (buang cairan) dan dicuci dengan 400 µL wash buffer 1X sebanyak 6 kali (*point 6*)
11. Membuat larutan *substrat solution*

Vial Substrat	Substrat Diluent
1 Vial	6mL

** Setelah tercampur, biarkan selama 10 menit, hindarkan dari cahaya

12. Menambahkan 50 µL substrat solution ke seluruh well
13. Menutup microwell dengan *adhesive strip* lalu inkubasi pada suhu ruang selama 60 menit pada shaker 500 ± 50 rpm
14. Membuat larutan *amplifier solution*

Vial Amplifier	Amplifier Diluent
1 Vial	6mL

** Setelah tercampur, biarkan selama 10 menit, hindarkan dari cahaya

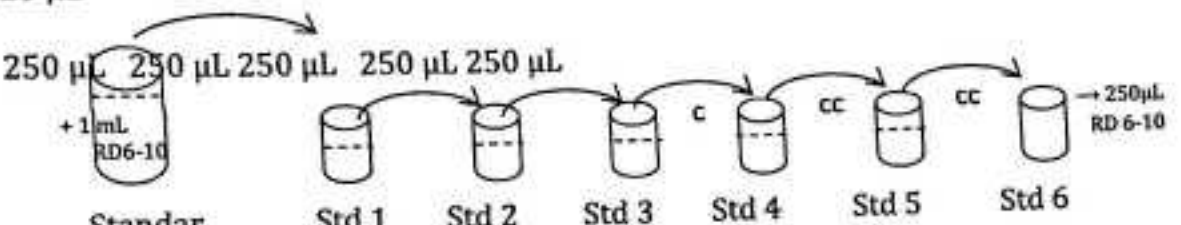
15. Menambahkan 50 µL amplifier solution ke seluruh well
16. Menutup microwell dengan *adhesive strip* lalu inkubasi pada suhu ruang selama 30 menit pada shaker 500 ± 50 rpm
17. Menambahkan 50 µL stop solution ke seluruh microwell
18. Melakukan tap-tap microwell selama 1 menit

19. Melakukan pembacaan hasil *Optical Density* (OD) pada *Elisa Reader* pada panjang gelombang 490 nm

HUMAN IL 10 HS R&D ELISA KIT

1. Biarkan reagen pada suhu ruang selama ± 30 menit
2. Membuat *dilusi standar*
   - Vial standar ditambahkan 1 mL RD6-10, lalu inkubasi selama 15 menit

25 µL



3. Membuat peta letak standardan sampel

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Std 1	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
B	Std 2	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
C	Std 3	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
D	Std 4	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
E	Std 5	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
F	Std 6	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
G	Blank	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
H	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl

4. Menambahkan 200 µL standar dan sampel ke dalam microwell sesuai peta letak standar dan sampel *(point 3)*, blank diisi RD6-10.
5. Menutup microwell dengan *adhesive strip* lalu inkubasi pada suhu ruang selama 120 menit pada shaker 500 ± 50 rpm
6. - Membuat wash buffer 1X

Wash Buffer 10X	Destilat Water
10 mL	90 mL
25 mL	225 mL

7. Melakukan aspirasi microwell (buang cairan) dan dicuci dengan 400 µL wash buffer 1X sebanyak 6 kali

8. Menambahkan 200 µL*conjugate* ke seluruh well
9. Menutup microwell dengan*adhesive strip* lalu inkubasi pada suhu ruang selama 120 menit pada shaker 500 ± 50 rpm
10. Melakukan aspirasi microwell (buang cairan) dan dicuci dengan 400 µL wash buffer 1X sebanyak 6 kali (*point 6*)
11. Membuat larutan *substrat solution*

Vial Substrat	Substrat Diluent
1 Vial	6mL

** Setelah tercampur, biarkan selama 10 menit, hindarkan dari cahaya

12. Menambahkan 50 µL substrat solution ke seluruh well
13. Menutup microwell dengan *adhesive strip* lalu inkubasi pada suhu ruang selama 60 menit pada shaker 500 ± 50 rpm
14. Membuat larutan *amplifier solution*

Vial Amplifier	Amplifier Diluent
1 Vial	6mL

** Setelah tercampur, biarkan selama 10 menit, hindarkan dari cahaya

15. Menambahkan 50 µL amplifier solution ke seluruh well
16. Menutup microwell dengan *adhesive strip* lalu inkubasi pada suhu ruang selama 30 menit pada shaker 500 ± 50 rpm
17. Menambahkan 50 µL stop solution ke seluruh microwell
18. Melakukan tap-tap microwell selama 1 menit
19. Melakukan pembacaan hasil *Optical Density* (OD) pada *Elisa Reader* pada panjang gelombang 490 nm

HUMAN CORTISOL R&D ELISA KIT

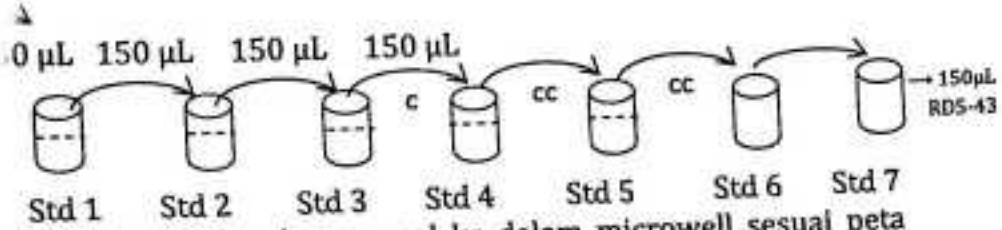
1. Biarkan reagen pada suhu ruang selama ± 30 menit
2. Membuat *dilusi sampel*
   10 µL sampel ditambahkan 190 µL RD5-43
3. Membuat peta letak standar dan sampel

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Std 1	NSB	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
B	Std 2	B0	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
C	Std 3	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
D	Std 4	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl

Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl

andar

mbahkan destilat water, lalu inkubasi selama 15 menit



kan 100 µL standar dan sampel ke dalam microwell sesuai peta dar dan sampel *(point 3)*, blank dan B0 diisi 100 µLRD5-43, n NSB diisi 150 µL RD5-43 .

bahkan 50 µL*conjugate* ke seluruh well

bahkan 50 µL*Primary antibody* ke seluruh well

up microwell dengan*adhesive strip* lalu inkubasi pada suhu ruang a 120 menit pada shaker 500 ± 50 rpm

buat wash buffer 1X

Wash Buffer 25X	Destilat Water
10 mL	240 mL
20 mL	480 mL

0. Melakukan aspirasi microwell (buang cairan) dan dicuci dengan 400 µL wash buffer 1X sebanyak 4 kali (*point 9*)
11. Membuat larutan *substrat solution*

Substrat A	Substrat B
10 mL	10 mL

** Setelah tercampur, biarkan selama 15 menit, hindarkan dari cahaya

12. Menambahkan 200 µL substrat solution ke seluruh well
13. Menutup microwell dengan *adhesive strip* lalu inkubasi pada suhu ruang selama 30 menit pada shaker 500 ± 50 rpm, hindarkan cahaya.
14. Menambahkan 50 µL stop solution ke seluruh microwell
15. Melakukan tap-tap microwell selama 1 menit
16. Melakukan pembacaan hasil *Optical Density* (OD) pada *Elisa Reader* pada panjang gelombang 450 nm

HUMAN HSCRP ELISA KIT

1. Biarkan reagen pada suhu ruang selama ± 30 menit
2. Membuat *spesimen dilution buffer 1X*
   40 mLspesimen dilution bufferditambahkan 160 mL destilat water
3. Membuat *dilusi sampel*
   10 µL sampel ditambahkan 990 µLspesimen dilution buffer 1X, vortex
   Ambil 50 µL sampel diatas ditambahkan 450 µLspesimen dilution buffer 1X, vortex
4. Membuat *dilusi standar*
   10 µL standar ditambahkan 990 µLspesimen dilution buffer 1X
5. Membuat peta letak standar dan sampel

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	Std 1	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
B	Std 2	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
C	Std 3	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
D	Std 4	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
E	Std 5	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
F	Std 6	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
G	Std 7	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl
H	Blank	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl	Smpl

6. Menambahkan 100 µL standar dan sampel ke dalam microwell sesuai peta letak standar dan sampel *(point 5)*, blank diisi 100 µLspesimen dilution buffer
7. Menutup microwell dengan*adhesive strip* lalu inkubasi pada suhu ruang selama 30 menit
8. Membuat wash buffer 1X

Wash Buffer 20X	Destilat Water
10 mL	190 mL
50 mL	950 mL

9. Melakukan aspirasi microwell (buang cairan) dan dicuci dengan 400 µL wash buffer 1X sebanyak 3 kali (*point 8*)
10. Menambahkan 100 µL *conjugate* ke seluruh well
11. Menutup microwell dengan *adhesive strip* lalu inkubasi pada suhu ruang selama 30 menit

12. Melakukan aspirasi microwell (buang cairan) dan dicuci dengan 400 µL wash buffer 1X sebanyak 3 kali (*point 8*)
13. Menambahkan 100 µL *chromogen solution* ke seluruh well
14. Menutup microwell dengan *adhesive strip* lalu inkubasi pada suhu ruang selama 10 menit
15. Menambahkan 50 µL stop solution ke seluruh microwell
16. Melakukan tap-tap microwell selama 1 menit
17. Melakukan pembacaan hasil *Optical Density* (OD) pada *Elisa Reader* pada panjang gelombang 450 nm