

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Operasi seksio sesarea adalah salah satu operasi pembedahan yang paling banyak dilakukan di seluruh dunia. Anestesi neuroaksial adalah teknik pilihan dalam operasi elektif dan operasi darurat karena prosesnya cepat, paparan obat minimal pada janin dan ibu, dan mempunyai tingkat keberhasilan yang tinggi.¹ Kejadian menggigil saat perioperatif adalah masalah umum selama operasi dengan anestesi spinal, dengan kejadian hingga 50%.^{1,2,3} Meskipun demikian, keadaan menggigil ini nampaknya masih kurang mendapat perhatian baik dalam literatur maupun dalam praktik klinis sehari-hari. Keadaan menggigil perioperatif dapat menyebabkan stimulasi adrenergik dan peningkatan terkait kadar katekolamin plasma, yang memicu takikardia dan peningkatan curah jantung. Hal ini juga menyebabkan peningkatan metabolisme dua hingga tiga kali lipat laju konsumsi oksigen, menyebabkan hipoksemia dan peningkatan produksi karbon dioksida. Selain itu, keadaan ini tidak menyenangkan bagi ibu bersalin dan dapat mempengaruhi pengalamannya dalam melahirkan.² Beberapa penelitian menunjukkan bahwa bayi yang lahir dari ibu yang mengalami hipotermia mungkin berisiko terkena hipotermi, skor Apgar lebih rendah, dan pH lebih rendah saat lahir. Hal lain yang ditimbulkan oleh keadaan menggigil adalah gangguan pada oksimetri nadi, tekanan darah, dan pemantauan elektrokardiografi. Hal ini juga menyebabkan peningkatan tekanan intraokular dan tekanan intrakranial.¹

Mekanisme terjadinya menggigil saat operasi seksio sesarae di bawah anestesi neuraksial saat ini masih belum diketahui dengan pasti. Salah satu mekanisme yang dianggap berkontribusi terhadap kejadian menggigil diantaranya termasuk redistribusi panas yang dihasilkan dari vasodilatasi akibat anestesi tulang belakang dan penggunaan oksitosin, semuanya berhubungan dengan hipotermia. Faktor lain yang berkontribusi adalah suhu lingkungan yang dingin di ruang operasi, larutan infus intravena yang tidak dihangatkan, dan pilihan teknik neuraksial.²

Ada beberapa strategi untuk mencegah keadaan menggigil perioperatif. Untuk penanganan farmakologis, termasuk diantaranya fentanil, sufentanil, petidin, tramadol intravena, magnesium sulfat, ketamin, parasetamol, atau deksmedetomidine. Banyak keragaman untuk penanganan kejadian menggigil perioperatif menekankan fakta bahwa mekanisme menggigil masih belum diketahui dan diperlukan penelitian lebih lanjut untuk penanganan pasien dengan kejadian menggigil.²

Parasetamol sudah umum digunakan sebagai analgetik untuk operasi seksio sesarea. Namun, peranannya dalam pencegahan menggigil paska operasi masih belum diteliti lebih lanjut. Pada sebuah penelitian didapatkan kesimpulan pada pasien yang menjalani laparotomi ginekologi pemberian parasetamol perioperatif dapat mencegah menggigil paska operasi.⁴ Peran parasetamol dalam mencegah menggigil paska operasi adalah melalui penghambatan prostaglandin yang dimediasi secara terpusat untuk menurunkan set suhu hipotalamus poin. Sebuah penelitian lain juga menjelaskan bahwa pemberian parasetamol intravena 30 menit sebelum operasi selesai menghasilkan kejadian menggigil paska operasi hipotermia dan hipotermia yang lebih rendah bila dibandingkan dengan parasetamol yang diberikan setelah induksi anestesi atau tanpa parasetamol.⁵

Stres pembedahan dapat meningkatkan set poin termoregulasi pada periode paska operasi, terkait dengan peningkatan kadar interleukin-6 (IL-6). Sebuah penelitian memiliki bukti bahwa parasetamol dapat mengurangi stres paska operasi dengan menurunkannya level IL-6 dan penurunan set poin termoregulasi.⁵

Berdasarkan penelusuran literatur dan sepengetahuan peneliti, belum pernah dilakukan penelitian yang menilai pengaruh pemberian parasetamol terhadap kadar interleukin 6 dan kejadian menggigil pada pasien yang menjalani seksio sesarea dengan anestesi spinal di Indonesia. Oleh karena itu, berdasarkan latar belakang di atas, peneliti bermaksud untuk meneliti tentang pengaruh pemberian parasetamol terhadap kadar interleukin 6 dan kejadian menggigil paska operasi pada pasien seksio sesarea dengan anestesi spinal.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini:

1. Apakah pemberian parasetamol dapat mempengaruhi kejadian menggigil pada pasien seksio sesarea dengan anestesi spinal?
2. Apakah pemberian parasetamol dapat mempengaruhi kadar interleukin 6 pada pasien seksio sesarea dengan anestesi spinal?
3. Apakah pemberian parasetamol dapat mempengaruhi suhu tubuh pada pasien seksio sesarea dengan anestesi spinal?
4. Apakah terdapat efek samping pada pemberian parasetamol terhadap pasien seksio sesarea dengan anestesi spinal?

1.3. Hipotesis

Penelitian ini memiliki hipotesis:

1. Terdapat pengaruh pemberian parasetamol terhadap kejadian menggigil pada pasien seksio sesarea dengan anestesi spinal.
2. Terdapat pengaruh pemberian parasetamol terhadap kadar interleukin 6 pada pasien seksio sesarea dengan anestesi spinal.

1.4. Tujuan Penelitian

1) Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah:

Mengetahui pengaruh pemberian parasetamol terhadap kadar IL-6 dan kejadian menggigil pada pasien seksio sesarea dengan anestesi spinal.

2) Tujuan Khusus

1. Mengetahui pengaruh pemberian parasetamol terhadap kejadian menggigil pada pembedahan seksio sesarea dengan anestesi spinal.
2. Mengetahui pengaruh pemberian parasetamol terhadap kadar IL-6 pada pasien seksio sesarea dengan anestesi spinal.
3. Mengetahui pengaruh pemberian parasetamol terhadap suhu tubuh pada pasien seksio sesarea dengan anestesi spinal.

4. Mengetahui pengaruh pemberian parasetamol terhadap kejadian efek samping pada pasien seksio sesarea dengan anestesi spinal.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah tentang pengaruh pemberian parasetamol terhadap kejadian menggigil pada pembedahan seksio sesarea dengan anestesi spinal.
2. Penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut tentang pengaruh pemberian parasetamol terhadap kejadian menggigil.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan hasil yang dapat diaplikasikan secara klinis untuk pencegahan kejadian menggigil.
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan terutama ilmu anestesi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Seksio Sesarea

Seksio sesarea didefinisikan sebagai prosedur melahirkan melalui abdomen dengan laparatomi. Insisi segmen bawah uterus diperkenalkan oleh Kronig pada tahun 1912 dan dipopulerkan di Amerika Serikat oleh De Lee pada tahun 1922. Insisi uterus transversal dideskripsikan oleh Munro Kerr pada tahun 1926. SC telah dihubungkan dengan mortalitas maternal yang relatif rendah selama sekitar 100 tahun. Keamanannya meningkat pada 50 tahun terakhir karena teknik ini telah banyak digunakan dan antibiotik telah diperkenalkan. Persalinan melalui SC merupakan prosedur pembedahan yang semakin sering digunakan di negara berkembang saat ini. Insiden persalinan melalui SC berkisar 25-30% dari total persalinan. Peningkatan ini menyebabkan teknik anestesi regional pada SC semakin populer dengan data yang ada terlihat bahwa mortalitas maternal lebih banyak dihubungkan dengan anestesi umum.^{5,6,7}

2.2. Anestesi Spinal

Anestesi neuraksial adalah salah satu teknik yang paling umum digunakan pada operasi seksio sesarea. Ada tiga jenis pilihan anestesi neuraksial yaitu anestesi spinal, anestesi epidural dan kombinasi spinal-epidural. Anestesi neuraksial memberikan beberapa manfaat dibandingkan anestesi umum, termasuk diantaranya penurunan morbiditas dan mortalitas ibu, penurunan depresi bayi baru lahir, analgesia paskabedah, berkurangnya hasil yang buruk terkait opioid, dan pengurangan rasa sakit yang lebih baik serta kepuasan pasien. Blok neuraksial menyebabkan termoregulasi otonom di bawah level blok menjadi terganggu, yang selanjutnya menyebabkan vasodilatasi di area blok. Panas didistribusikan lebih merata akibat vasodilatasi ini. Teknik anestesi spinal banyak digunakan saat ini untuk operasi seksio sesarea. Anestesi spinal telah menjadi teknik pilihan dibandingkan anestesi umum karena risiko morbiditas dan mortalitas, fluktuasi hemodinamik yang lebih besar saat induksi, dan kebutuhan obat paska operasi yang

lebih besar. Keuntungan tambahan dari anestesi regional termasuk diantaranya kejadian paparan obat lebih sedikit bagi neonatal, penurunan risiko penyakit paru ibu akibat aspirasi, ibu yang terjaga yang dapat merasakan kelahiran anaknya, dan sebagai pilihan untuk menghilangkan rasa sakit paskabedah. Anestesi spinal memiliki efek yang lebih cepat, mudah dilakukan, tingkat keberhasilan yang lebih tinggi, murah, permulaan yang dapat diprediksi dan dapat menghasilkan blok yang lebih baik dengan dosis anestesi lokal yang lebih kecil sehingga tidak memiliki potensi toksisitas obat sistemik yang serius.⁸

Pada anestesi spinal, pasien biasanya ditempatkan pada posisi lateral dekubitus atau duduk, dan diberikan suntikan larutan lidokain hiperbarik intratekal atau bupivakain. Bupivakaine harus dipilih jika operasi berlangsung lebih dari 45 menit. Dengan penambahan fentanil, 10 hingga 25 mcg, atau sufentanil, 5 hingga 10 mcg, ke dalam larutan anestesi lokal intratekal meningkatkan intensitas blok tulang belakang dan memperpanjang durasinya tanpa memberikan efek buruk untuk neonatal. Karena blokade simpatis terkait anestesi spinal, pasien harus mendapatkan cairan intravena untuk menghilangkan hipovolemia yang sudah ada sebelumnya. Diperkirakan terjadi penurunan tekanan darah sebesar 10%. Setelah penyuntikan anestesi spinal, pasien dibaringkan terlentang dengan posisi uterus ke kiri; oksigen tambahan dapat diberikan dan tekanan darah diukur setiap 1 hingga 2 menit hingga stabil. Perubahan posisi ke posisi Trendelenburg sedikit memudahkan mencapai tingkat sensorik T4 dan juga dapat membantu mencegah hipotensi berat. Namun, derajat Trendelenburg yang ekstrim dapat mengganggu pertukaran gas paru.⁸

2.3. Menggigil

Keadaan menggigil didefinisikan sebagai aktivitas otot yang spontan, tidak disengaja, tidak nyaman, dan berulang. Menggigil adalah respons yang ditandai dengan kontraksi otot rangka yang terjadi involunter dan beresilasi yang terjadi selama tahap awal pemulihan dari anestesi. Menggigil terjadi ketika ambang batas tercapai hingga tingkat tertentu akibat penurunan suhu tubuh. Menggigil dapat bermanifestasi sebagai fasikulasi jangka panjang pada daerah rahang, kepala, wajah, atau hiperaktivitas otot lainnya. Hal ini adalah mekanisme refleks pelindung

otonom melalui kontraksi otot yang menghasilkan panas tubuh. Menggigil seringkali menimbulkan komplikasi yang tidak diinginkan serta menimbulkan ketidaknyamanan dan ketidakpuasan pada pasien yang menjalani operasi. Kejadian menggigil saat perioperatif merupakan masalah umum yang terjadi selama operasi dengan anestesi spinal, dengan kejadian hingga 50%.. Menggigil meningkatkan konsumsi oksigen dan risiko hipoksemia. Selain faktor eksternal, risiko menggigil saat melahirkan juga meningkat saat intraoperatif karena hilangnya cairan ketuban saat ketuban pecah sehingga menyebabkan penurunan suhu tubuh. ^{1,2,3,9}

Pada tahun 1972, sebuah penelitian menemukan dua pola menggigil yang berbeda: pola tonik mirip dengan keadaan menggigil normal, dan pola gelombang fasik yang mirip dengan keadaan menggigil patologis. Pada tahun 1991, penelitian lain menjelaskan bahwa pola tonik dan klonik merupakan termoregulasi. Pola tonik menunjukkan bentuk normal menggigil dan merupakan termoregulasi terhadap hipotermia intraoperatif. Sebaliknya, pola klonik bukan merupakan komponen normal termoregulasi menggigil dan kemungkinan akibat dari efek pemulihan dari anestesi volatil. Pola menggigil ini mungkin berasal dari hilangnya inhibisi diproduksi oleh anestesi umum dalam refleksi spinalis. ¹⁰

Tingkat keparahan menggigil dapat dinilai dengan skala yang dijelaskan oleh Bedside Shivering Assessment Score (BSAS) sebagai:

- Grade 0 jika tidak ada menggigil
- Grade 1 jika tidak ada kontraksi otot tetapi fasikulasi ringan pada wajah atau leher atau vasokonstriksi perifer tetapi tidak terlihat menggigil
- Grade 2 jika aktivitas otot terlihat hanya pada satu kelompok otot
- Grade 3 jika aktivitas otot lebih dari satu kelompok otot tetapi tidak digeneralisasikan
- Grade 4 jika aktivitas otot kasar melibatkan seluruh tubuh. ¹¹

Mekanisme penyebab terjadinya menggigil paska operasi diperkirakan akibat hipotermia perioperatif dan mekanisme non-termoregulasi. Anestesi dan pembedahan merupakan predisposisi pasien terhadap kejadian hipotermia, yang biasanya didefinisikan sebagai suatu tubuh suhu kurang dari 36°C. Hipotermia perioperatif lebih sering terjadi pada pasien pada usia ekstrem dan pada mereka

yang menjalani operasi durasi yang lama, terutama pada suhu ruang operasi yang dingin. Kejadian hipotermi pasti akan terjadi pada hampir setiap pasien kecuali ada langkah-langkah yang diambil untuk mencegah komplikasi ini. Hipotermia mengurangi kebutuhan oksigen metabolik dan dapat menjadi pelindung selama iskemia serebral atau jantung. Meski begitu, hipotermia memiliki beberapa efek yang merugikan.⁸ Pasien bedah yang tidak diberikan penghangat saat operasi dapat mengalami hipotermia karena disfungsi termoregulasi akibat anestesi dan paparan lingkungan dingin. Anestesi spinal dan epidural menurunkan ambang menggigil dan respon vasokonstriksi normal terhadap hipotermia dengan mengurangi tonus simpatik. Anestesi spinal juga menyebabkan menggigil dengan vasodilatasi pembuluh darah, yang memfasilitasi proses yang kehilangan panas secara cepat dan menyebabkan redistribusi panas tubuh dari inti ke jaringan perifer, sehingga mengakibatkan hipotermia dan menggigil.⁹

Meskipun menggigil akibat termoregulasi dingin adalah penyebab paling jelas, fenomena ini juga dikaitkan dengan berbagai faktor lain, termasuk nyeri, penurunan aktivitas simpatis, alkalosis respiratorik, pelepasan pirogen, dan penekanan adrenal. Menggigil pascaoperasi dapat terjadi, bahkan pada pasien tanpa hipotermia. Sebuah penelitian sebelumnya melaporkan bahwa titik set poin suhu tubuh inti meningkat setelah operasi. Secara teoritis, menggigil pascaoperasi dapat dijelaskan sebagai reaksi yang menghasilkan panas terhadap peningkatan titik set poin suhu tubuh inti paskabedah.⁴ Menggigil sering terjadi segera setelah melahirkan yang mewakili upaya tubuh untuk meningkatkan produksi panas dan menaikkan suhu tubuh dan mungkin berhubungan dengan vasokonstriksi yang intens.⁹

Menghangatkan pasien selama setengah jam dengan selimut dengan penghangat yang konvektif mengurangi penurunan suhu inti fase satu dengan mengurangi gradien suhu pusat dan perifer. Pada kondisi intraoperatif, suhu lingkungan yang dingin di ruang operasi, paparan luka yang besar dalam waktu lama, dan penggunaan cairan infus bersuhu ruangan dalam jumlah besar atau aliran gas tinggi yang tidak dilembabkan dapat menyebabkan hipotermia. Metode untuk meminimalkan kehilangan panas selama anestesi termasuk penggunaan selimut

penghangat udara dan selimut air hangat, pelembapan gas inspirasi yang dipanaskan, pemanasan infus cairan, dan meningkatkan suhu ruang operasi.⁸

Kejadian menggigil paska operasi bisa meningkatkan konsumsi oksigen, pelepasan katekolamin, curah jantung, detak jantung, tekanan darah, dan tekanan intrakranial dan intraokular. Hal ini meningkatkan morbiditas kardiovaskular, terutama pada pasien dewasa yang lebih tua, dan meningkatkan lama rawat di ruang pemulihan dan biaya perioperatif. Keadaan menggigil yang cukup hebat dapat menyebabkan hipertermia (38°C–39°C) dan asidosis metabolik, dimana akan segera menghilang ketika menggigil berhenti. Penyebab menggigil lainnya harus disingkirkan, seperti sepsis, obat-obatan alergi, atau reaksi transfusi. Menggigil yang hebat dapat meningkatkan konsumsi oksigen, produksi karbon dioksida (CO₂), dan curah jantung. Efek fisiologis ini adalah sering kali tidak dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien dengan gangguan jantung atau paru yang sudah ada sebelumnya. Menggigil paska operasi dapat meningkatkan konsumsi oksigen sebanyak lima kali lipat, menurunkan saturasi oksigen arteri, dan dikaitkan dengan peningkatan risiko iskemia miokard. Meskipun menggigil paska operasi dapat diobati secara efektif meperidine intravena dosis kecil (10-25 mg) pada orang dewasa, pilihan yang lebih baik adalah mengurangi kemungkinan menggigil dengan mempertahankan normotermia. Keadaan menggigil saat pasien diintubasi dan dibantu dengan ventilasi mekanis dapat dikontrol dengan sedasi dan relaksan otot hingga menunggu normotermia dan hilangnya semua efek anestesi. Hipotermia paska operasi harus ditangani dengan alat penghangat udara, lampu penghangat atau selimut pemanas. Selain peningkatan insiden iskemia miokard, hipotermia juga telah terjadi berhubungan dengan aritmia, hipertensi, gangguan hemostasis dan peningkatan kebutuhan transfusi, peningkatan kejadian infeksi lokasi operasi, masa tinggal ruang paska anestesi lama, dan peningkatan durasi efek pelemas otot, yang terakhir dapat terjadi sangat berbahaya bagi pasien yang baru saja diekstubasi.⁸

Dalam sebuah penelitian, frekuensi menggigil intraoperatif setelah operasi seksio sesarea dengan anestesi spinal berkaitan dengan beberapa faktor diantaranya indeks massa tubuh, penyakit penyerta ibu, suhu ruangan (resiko lebih rendah pada suhu 22-28 C), premedikasi, lama puasa, dan dosis bupivakain. Selain itu jenis cairan

(kristaloid atau koloid), saturasi oksigen selama operasi, dosis oksitosin dan kejadian mual berkontribusi terhadap menggigil intraoperatif. Puncak kejadian menggigil pada penelitian ini tercatat kurang dari lima menit setelah persalinan seksio sesarea, namun pada penelitian lainnya ada yang menyebutkan jumlah terbanyak dari kejadian menggigil terjadi dalam 20 menit dari awal dilakukan tindakan anestesi.¹²

2.4. Termoregulasi

Suhu tubuh diatur secara ketat oleh hipotalamus dalam kisaran 0,2–0,4°C, dengan sedikit variasi sirkadian dan ovarium. Keadaan homeostasis dipertahankan oleh sistem aferen, sentral dan eferen. Informasi homeostasis berasal dari reseptor termal, yang terletak terutama di kulit. Bila terjadi perubahan suhu eksternal atau sentral, hipotalamus mengaktifkan saluran eferen untuk menjaga suhu dengan menggigil, berkeringat atau mendistribusikan kembali aliran darah.¹⁴ Suhu tubuh yang disetel diatur oleh hipotalamus melalui serangkaian sitokin pro inflamasi dan anti inflamasi, terutama interleukin-1, antagonis reseptor interleukin-1, dan interleukin-6.¹⁵

Demam atau pireksia (dari bahasa Latin febris atau bahasa Yunani pyrexia, terkait dengan panas) adalah ketinggian yang diatur suhu inti tubuh di atas nilai normal. Pada manusia, terjadi peningkatan suhu di atas 37 °C biasanya dianggap sebagai demam. Namun, penting untuk dicatat bahwa tidak demikian semua kenaikan suhu di atas nilai ini akan terjadi dianggap demam dan, sebaliknya, mungkin terjadi menjadi kondisi demam dengan peningkatan suhu mencapai nilai lebih rendah dari 37 °C. Faktanya, suhu tubuh inti biasanya memiliki variasi pada individu dan bisa dipengaruhi oleh beberapa kondisi termasuk waktu, olahraga, makan, tidur, hormonal dan juga usia, dengan fluktuasi yang khas terjadi pada kisaran 36,5–37,5°C. Individu dengan basis suhu tubuh inti yang lebih rendah bisa meningkatkan respons demam dengan nilai suhu biasanya dianggap normal. Hal ini sering terjadi pada lansia yang cenderung kemampuan termogeniknya berkurang. Ini juga penting perlu diingat bahwa pembacaan suhu bervariasi tergantung pada metode dan tempat pengukuran.¹⁶

Keberadaan dan sifat set poin suhu tubuh masih perlu banyak didiskusikan, dimana area preoptik di hipotalamus memiliki ciri-ciri sebagai termostat asli. Wilayah ini mampu merasakan suhu lokal dan menerima informasi dari sensor suhu perifer. Area ini mengintegrasikan informasi dan mengaktifkan respon efektor untuk mempertahankan suhu homeostatis. Hipotesisnya adalah hipotalamus merupakan termostat yang memiliki set poin dan demam itu hasil dari peningkatan nilainya. Hipotesis tersebut memungkinkan pemahaman mengapa demam dikaitkan dengan menggigil (perasaan kedinginan meskipun temperatur inti tubuh meningkat) yang akan bertahan hingga temperatur inti tubuh mencapai pengaturan baru. Kedua, hal ini memberi contoh perbedaan penting antara demam dan hipertermia, karena yang terakhir adalah peningkatan yang tidak terkendali dalam produksi panas oleh organ efektor itu terjadi secara independen dari set point, yang mana tetap tidak berubah.¹⁶ Demam dapat dipicu oleh penyebab endogen atau eksogen yang merangsang sintesis Prostaglandin E 2 (PGE 2). PGE2 disintesis dalam sel endotel pembuluh darah otak atau di makrofag yang bersirkulasi sebagai respons terhadap sinyal imun, PGE 2 memediasi demam ketika mengikat reseptor prostaglandin E 3 pada neuron di preoptik. Beberapa dari neuron ini proyeksi ke wilayah lain yang dikenal sebagai hipotalamus dorsomedial dan raphe pallidus dan merupakan bagian dari sirkuit yang mengontrol termogenesis dengan mempersarafi jaringan perifer yang mampu menghasilkan panas. Ini termasuk jaringan lemak dan otot rangka yang bertanggung jawab untuk keadaan menggigil non termogenesis.¹⁶ PGE 2 dapat disintesis sebagai respons terhadap sinyal eksternal atau internal (pirogen eksogen atau endogen, masing-masing). Kemampuan mereka untuk memicu produksi PGE 2 adalah alasan utama demam dikenali sebagai tanda infeksi, biasanya bersifat eksogen pirogen berasal dari mikroba. Pemicu demam juga bisa oleh pirogen endogen yang dilepaskan oleh kerusakan sel selama peradangan. Jenis sel yang mensintesis dan melepaskan pirogen endogen termasuk sel-sel sistem kekebalan tubuh, seperti makrofag, mikroglia otak, tetapi juga endotel sel dan jenis sel nonimunologis lainnya asal. Dengan demikian, pirogen endogen dapat berkontribusi terhadap respons demam yang dipicu oleh rangsangan respon imun terhadap agen infeksi, seperti virus atau jamur, yang tidak menghasilkan pirogen

eksogen (seperti bakteri). Akhirnya, pirogen endogen juga dapat dilepaskan selama kondisi patologis yang tidak berhubungan dengan infeksi. Ini bisa berkisar dari trauma menyebabkan kerusakan jaringan hingga kondisi yang lebih parah termasuk beberapa jenis kanker. Endogen pertama dan berkarakter terbaik sebagai pirogen adalah interleukin-1 β (IL-1 β), tetapi tambahan yang ada seperti IL-6 dan faktor nekrosis tumor (TNF α). Menarik untuk menunjukkan bahwa IL-1 β dan TNF α dapat menginduksi sintesis satu sama lain dan kedua sitokin inflamasi proinflasi ini merangsang produksi IL-6. Pada gilirannya, mereka semua memicu sintesis PGE 2, sehingga menyatu ke mekanisme induksi demam yang sama yang digunakan oleh pirogen eksogen. Peradangan sistemik yang parah, serta sepsis, disertai dengan penurunan suhu tubuh inti, merupakan suatu respons hipotermia terkontrol yang disebut sebagai anapireksia. Seperti demam, hipotermia ini juga diatur secara terpusat. Anapireksia memiliki signifikansi klinis yang besar, seperti pasien hipotermia memiliki frekuensi 46% lebih tinggi dari disfungsi sistem saraf pusat dan dua kali lebih mungkin meninggal karena syok toksik.¹⁶

Menggigil dapat terjadi sebagai reaksi termoregulasi terhadap dingin atau eksitasi otot dengan pola klonik atau tonik. Menggigil paska operasi dikaitkan dengan pelepasan mediator pirogenik pada luka operasi. Faktor risiko menggigil paska anestesi meliputi usia muda, hipotermia, dan operasi endoskopi. Hipotermia perioperatif digambarkan sebagai suhu inti tubuh 33°C hingga 35°C, sedangkan pada ambang menggigil tanpa anestesi sekitar 35,5°C. Obat anestesi meningkatkan ambang batas terhadap panas dan menurunkan ambang batas terhadap dingin, sehingga meningkatkan rentang antar ambang batas normal (set poin hipotalamus). Menggigil juga dapat dipicu oleh nyeri pada pasien paska anestesi dan juga pada wanita yang mengalami persalinan normal.⁹

Mekanisme menggigil mungkin dapat terjadi berkaitan dengan termogenik atau non-termogenik. Suhu set point inti tubuh meningkat pada periode paska operasi, dan menggigil terjadi untuk mencapai set ini poin. Parasetamol intravena memiliki efek anti menggigil dengan perantaraan penghambatan prostaglandin pusat untuk menurunkan set point suhu hipotalamus. Karena dapat menurunkan suhu badan

bahkan tanpa adanya demam, mungkin dapat menyebabkan hipotermia perioperatif pada pasien yang suhu tubuhnya tidak dijaga dalam kisaran normal.

Menggigil terjadi ketika terjadi pendinginan daerah preoptik hipotalamus. Jalur terakhir untuk respons menggigil dan gerakan terkoordinasi adalah melalui neuron spinal motorik alfa beserta aksonnya. Dengan stimulasi dingin yang konsisten pada kulit atau korda spinalis, terjadi perekrutan motorik neuron, dimulai dengan neuron motorik gamma kecil, kemudian neuron motorik alfa kecil dan terakhir neuron motorik alfa yang lebih besar.⁹

Kombinasi termoregulasi yang diinduksi anestesi gangguan dan paparan lingkungan yang sejuk membuat sebagian besar pasien bedah tidak merasa hangat hipotermia. Menggigil biasanya dipicu oleh hipotermia. Namun, hal ini terjadi bahkan pada kondisi normotermik pasien selama periode perioperatif. Etiologinya menggigil belum dipahami secara memadai. Obat anestesi meningkatkan ambang respons panas dan menurunkannya ambang batas respon dingin sehingga normal rentang antar ambang batas meningkat. Nyeri mungkin memfasilitasi menggigil pada pasien paska bedah seksio sesarea dan pada wanita yang mengalami persalinan normal. Mekanisme termoregulasi terkait erat dengan sistem homeostatis yang lain, termasuk pengendalian nyeri. Nyeri dan sinyal suhu ditransmisikan melalui cara yang sama sistem serat yang bersinaps di daerah dorsal. Medula ventromedial rostral mengatur analgesia dan mempunyai respon termoregulasi terhadap pemanasan dan pendinginan perifer. Salah satu fungsi penting medula ventromedial rostral adalah untuk memodulasi jumlah nyeri dan memberikan input kenaikan suhu dari sumsum tulang belakang dengan gerbang transmisi sinyal saraf pada tingkat dorsal. Secara umum, pandangan dari integrator termoregulasi tunggal (yaitu, area preoptik hipotalamus) dengan banyak input dan keluarannya, merupakan konsep modern mencakup integrator untuk setiap respons termoregulasi. Karena itu, menggigil dapat dibagi menjadi dua jenis. Tipe yang paling umum adalah menggigil akibat termoregulasi, yang berkorelasi dengan vasokonstriksi kulit sebagai respons untuk hipotermia. Sebaliknya, sekitar 15% respons menggigil berasal dari non-termoregulasi menggigil, yang berhubungan dengan vasodilatasi kulit dan mungkin berkaitan dengan rasa sakit.^{10, 11}

Anestesi umum dapat mengganggu termoregulasi sentral, tetapi anestesi spinal mempengaruhi termoregulasi pusat dan perifer, dengan memperbesar rentang antar ambang melalui peningkatan ambang batas keringat dan mengurangi vasokonstriksi dan ambang batas yang menggigil. Mekanisme utama hipotermia perioperatif selama persalinan sesar dengan anestesi spinal adalah karena redistribusi intravaskular volume dari inti ke kompartemen perifer di bawah tingkat simpatektomi, yang merupakan predisposisi tubuh terhadap kehilangan panas secara radiasi. Selain itu, anestesi spinal sendiri sedikit menurunkan ambang batasnya memicu vasokonstriksi dan mengakibatkan menggigil di atas tingkat blok.¹⁰

Menggigil dipicu oleh nyeri pada pasien paska anestesi dan juga pada wanita yang mengalami persalinan spontan. Mekanisme termoregulasi terkait erat dengan berbagai sistem homeostatis seperti pengendalian nyeri. Sensasi nyeri dan suhu ditransmisikan melalui sinyal serat sinaptik di dorsal. Medula ventromedial rostral mengontrol termoregulasi yang disebabkan oleh pendinginan dan panas perifer, serta analgesia sebagai reaksi terhadap rangsangan yang menyakitkan. Melalui gerbang komunikasi sinyal saraf pada tingkat dorsal, medula ventromedial rostral penting untuk memodulasi jumlah umpan balik nyeri dan suhu yang naik dari sumsum tulang belakang.⁹

Suhu inti biasanya sama dengan suhu darah vena sentral. Ketika tidak ada upaya untuk menghangatkan secara aktif pada pasien yang dianestesi, suhu inti biasanya menurun 1°C hingga 2°C selama satu jam pertama anestesi umum (fase satu), diikuti dengan penurunan yang lebih bertahap selama berikutnya 3 sampai 4 jam (fase dua), akhirnya mencapai titik kondisi stabil (fase tiga). Dengan anestesi umum, epidural, atau spinal, sebagian besar penurunan suhu awal selama fase pertama dijelaskan oleh redistribusi panas dari kompartemen “pusat” yang hangat (misalnya perut, dada) hingga jaringan perifer yang lebih dingin (misalnya lengan, kaki) dari vasodilatasi akibat anestesi. Kehilangan panas awal ini dapat dikurangi secara signifikan dengan menghangatkan pasien sebelum operasi. Kehilangan panas dari pasien ke lingkungan sebenarnya adalah kontributor kecil. Hilangnya

panas secara terus-menerus ke lingkungan merupakan penyebab utama lambatnya penurunan ini selama fase dua.⁸

Pada pasien normal yang tidak dianestesi, hipotalamus memelihara inti suhu tubuh dalam batas toleransi yang sangat sempit, hal ini disebut sebagai kisaran antar ambang batas, dengan ambang batas untuk berkeringat dan vasodilatasi pada satu titik ekstrim dan ambang batas untuk vasokonstriksi dan menggigil di sisi lain. Peningkatan suhu inti sedikit saja dapat menyebabkan keluarnya keringat dan vasodilatasi, sedangkan penurunan suhu inti minimal dapat memicu vasokonstriksi dan menggigil.

Agen anestesi pada pasien operasi, mungkin dapat mengubah keadaan normal pusat termoregulasi hipotalamus. Agen anestesi ini menghambat termoregulasi sentral dengan mengganggu respons refleksi hipotalamus. Contohnya, isofluran menghasilkan penurunan suhu ambang batas yang bergantung pada konsentrasi yang memicu vasokonstriksi (penurunan 3°C untuk setiap persen isofluran yang dihirup). Anestesi umum dan neuraksial meningkatkan rentang antar ambang batas, meskipun dengan mekanisme yang berbeda. Anestesi spinal dan epidural, seperti anestesi umum, menyebabkan hipotermia dengan menyebabkan vasodilatasi dan redistribusi panas internal. Gangguan termoregulasi akibat anestesi terjadi karena konduksi yang memungkinkan hilangnya panas secara terus-menerus kemungkinan juga disebabkan oleh perubahan persepsi hipotalamus terhadap suhu di dalam dermatom yang dianestesi. Beberapa keadaan seperti misalnya infeksi, sirkulasi racun, atau reaksi imun menyebabkan pelepasan sitokin yang merangsang hipotalamus untuk mensintesis PGE₂. Hal ini mengaktifkan neuron yang bertanggung jawab untuk produksi panas dan mengakibatkan menggigil hebat. Menggigil berhubungan dengan sepsis dan reaksi kekebalan tubuh juga dapat dimoderasi atau dihilangkan dengan inhibitor prostaglandin sintetase (aspirin, parasetamol, dan obat anti inflamasi nonsteroid) dimana parasetamol kemungkinan akan tepat digunakan sampai kemungkinan perdarahan disingkirkan karena obat ini tidak mempengaruhi fungsi trombosit.⁸

2.5. Interleukin 6

Sitokin merupakan respon imun inflamasi sistemik dan anti inflamasi. Sitokin merupakan modulator utama dari reaksi inflamasi dan berkaitan erat dengan tingkat kerusakan jaringan sekunder akibat aktivitas sistem imun. Sitokin dilepaskan setiap terjadi kerusakan jaringan oleh sel imun (makrofag, limfosit, dan sel mast) dan sel non-imun (sel endotel dan fibroblas) dan memainkan peran penting dalam mekanisme pertahanan, penyembuhan luka, dan nyeri paska trauma. Konsentrasi sitokin yang bersirkulasi normal rendah dan mungkin tidak terdeteksi dalam waktu 30 - 60 menit setelah dimulainya operasi.

Respon terhadap trauma bedah melibatkan perubahan metabolisme, endokrin dan sistem kekebalan tubuh. Perubahan ini berhubungan dengan rangsangan aferen neuron dari lokasi pembedahan, pelepasan sitokin dari yang rusak jaringan dan aktivasi imun seluler dan jalur humoral.¹ Sitokin termasuk interleukin (IL), faktor nekrosis tumor (TNF-a dan TNF-b) dan interferon, dengan peran utama IL-6 dalam respons fase akut terhadap peradangan, imunomodulasi dan jalur hematopoietik.⁴ Sebuah hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar IL-6 serum meningkat secara signifikan lebih tinggi 24 jam setelah operasi sesar pada semua pasien terlepas dari teknik anestesi. Konsentrasi TNF-a serum tidak berubah seiring waktu di salah satu dari tersebut kelompok. Jika dibandingkan dengan anestesi umum saja, kombinasi anestesi umum dengan anestesi epidural kontinyu telah ditunjukkan tidak mengurangi peningkatan kadar IL-6 setelah esofagektomi radikal, sementara kadar TNF-a tidak berubah pada salah satu kelompok.⁹ Tingkat IL-6 telah terbukti tidak berbeda pasien yang menjalani histerektomi perut dengan anestesi umum atau gabungan epidural dan anestesi umum.¹⁰ Teknik anestesi umum yang berbeda untuk histerektomi telah terbukti mempengaruhi tingkat sitokin, dengan propofol dan alfentanil berhubungan dengan penurunan IL-6 serum dibandingkan anestesi isofluran.¹⁵ Hasil penelitian tersebut konsisten dengan hasil tersebut ditemukan dalam studi bedah umum, menunjukkan paska operasi peningkatan kadar IL-6, yang tidak terpengaruh dengan anestesi neuraksial, sedangkan kadar TNF-a tidak berubah secara signifikan.¹⁷

Interleukin-6 adalah glikoprotein yang disekresikan oleh banyak jenis sel, seperti makrofag, monosit, eosinofil, hepatosit, dan sel glial. Aktivasi ini menyebabkan demam dan mengaktifkan aksis hipotalamus-hipofisis adrenal menggunakan reseptor α (IL-6R α) dan subunit gp130 (glikoprotein 130). Interleukin ini adalah salah satu mediator paling awal dan penting untuk induksi dan kontrol sintesis protein fase akut dan dilepaskan oleh hepatosit selama rangsangan nyeri, seperti trauma, infeksi, pembedahan, dan luka bakar. Setelah cedera, konsentrasi IL-6 plasma terdeteksi dalam waktu 60 menit, dengan puncaknya antara 4 - 6 jam, dan dapat bertahan hingga 10 hari. Tingkat IL-6 mencapai puncaknya pada 12 jam dan terus meningkat selama 12 jam 24 jam paska operasi dengan kedua teknik anestesi. Jadi akan terlihat respon sitokin terhadap operasi sesar bagian tidak dipengaruhi oleh teknik anestesi dan sebanding dengan perubahan setelah prosedur bedah umum. Penelitian lain melaporkan bahwa kadar serum IL-6 puncaknya 6 hingga 12 jam setelah berbagai prosedur bedah, dan menyarankan bahwa tingkat cedera jaringan mempengaruhi respons IL-6 daripada durasi prosedur.¹⁷ Literatur terkini menunjukkan hal itu, setelah pemilihan prosedur pembedahan, IL-6 tetap meningkat selama 48 hingga 72 jam.^{2,13} Karena IL-6 mempunyai waktu paruh serum <1 jam, maka harus demikian akan terus diproduksi dan dirilis selama periode ini.² Dalam kondisi homeostatis, kadar IL-6 dalam sirkulasi serendah 1-5 pg/ml, tetapi selama keadaan inflamasi tingkat ini bisa meningkat lebih dari 1.000 kali lipat, dan berada di bawah kondisi ekstrim seperti sepsis yang menyebabkan kadar IL-6 dalam kisaran $\mu\text{g/ml}$ telah dilaporkan. IL-6 diproduksi oleh sel myeloid setelah stimulasi reseptor seperti sitokin IL-1 β dan faktor nekrosis tumor α (TNF α), yang menyebabkan amplifikasi besar-besaran produksi IL-6 selama kondisi peradangan. Mungkin tidak ada protein lain dalam tubuh manusia yang kadarnya bisa naik enam kali lipat. Ini memungkinkan kita menyimpulkan bahwa IL-6 adalah sinyal alarm utama dalam tubuh manusia sebagai respons terhadap infeksi, peradangan, dan kemungkinan kanker. Namun, dalam kondisi normal, IL-6 berperan penting berperan dalam homeostatis organ/seluler. Dalam sebuah percobaan menunjukkan peran IL-6 dalam pengaturan berat badan, fisiologi hati, dan metabolisme tulang.¹⁸ Interleukin ini dianggap sebagai penanda yang paling

relevan untuk terjadinya kerusakan jaringan selama prosedur pembedahan di mana peningkatan yang berlebihan dan berkepanjangan dikaitkan dengan morbiditas paska operasi lebih besar. Interleukin-6 adalah sitokin proinflamasi yang mempromosikan pematangan dan aktivasi neutrofil, pematangan makrofag, dan diferensiasi/pemeliharaan limfosit T sitotoksik dan sel *natural killer*.¹⁹

Tingkat IL-6 meningkat secara signifikan pada 2 hingga 4 jam setelah operasi. Dalam kondisi fisiologis, sitokin bertindak sebagai komponen imunomodulator, yang membatasi potensi kerusakan atau reaksi peradangan berlebihan. Dalam kondisi patologis, seperti operasi besar, trauma, syok hemoragik, pankreatitis, luka bakar, dan cedera reperfusi iskemia, kelebihan sitokin dapat menyebabkan sindrom respon inflamasi sistemik (SIRS) atau immunosupresi. Pelepasan berlebihan dari sitokin pada periode perioperatif mungkin mengganggu efek pada sistem saraf pusat, sistem kardiovaskular, paru-paru, hati, dan ginjal. Konsentrasi sitokin maksimal pada 24 jam setelah operasi besar dan tetap meningkat selama 48 - 72 jam paska operasi.¹¹

Perangsangan interleukin 6 membuat sintesis protein hati fase akut seperti protein C-reaktif, fibrinogen, haptoglobin dan alfa-1-antitripsin,^{4,5} dan kadar IL-6 plasma berkorelasi dengan tingkat cedera jaringan.⁵ TNF meningkatkan produksi level IL-6 diantaranya meningkat pada cairan ketuban dan plasma selama persalinan. Hal ini berpengaruh pada pematangan serviks, meningkatkan kontraksi uterus dan pecahnya selaput ketuban.^{6,7} Seperti halnya prosedur bedah operasi sesar yang meningkatkan sitokin serum dengan konsekuensi pada imunomodulasi host dan pemulihan ibu bersalin.⁸ Namun, sebagian besar penelitian yang membandingkan anestesi neuraksial dan umum gagal menunjukkan perbedaan tingkat sitokin.²⁰

Peningkatan sitokin sebanding dengan luasnya dan tingkat cedera, yang juga dapat mempengaruhi hasil paska operasi. Setelah operasi besar atau trauma, pelepasan TNF-a dan IL-6 secara besar-besaran dapat menginisialisasi reaksi sepsis. Di luar keterlibatan mereka dalam sepsis dan imunomodulasi, IL-6 dan TNF-a mungkin mempengaruhi jalannya paska operasi akut dan kronis nyeri.^{19,20} Dalam sebuah penelitian, penggunaan anestesi umum atau neuraksial tidak berpengaruh pada kadar serum IL-6 dan TNF-a pada ibu bersalin yang menjalani elektif operasi sesar.

Karena tingkat IL-6 juga meningkat pada kedua kelompok 24 jam setelah operasi sesar.

Interleukin-6 menargetkan berbagai jenis sel dan menginduksi beragam respons. Fungsi utama IL-6, yang ditunjukkan pada penelitian hewan percobaan, adalah mediasi respon fase akut. Respons fase akut terjadi ketika stimulus inflamasi cukup berat untuk menghasilkan sejumlah respon sistemik yang menyertainya. Secara khusus, cedera jaringan memicu reaksi lokal yang mencakup aktivasi leukosit, sel endotel, dan fibroblas. Aktivasi ini menghasilkan pelepasan sitokin yang menginduksi respons sistemik yang ditandai dengan demam, leukositosis, dan pelepasan protein fase akut (APPs).

Interleukin-6 memainkan peran penting dalam sistem neuroendokrin. Interleukin-6 berikatan dengan hipotalamus dan menginduksi demam. Interleukin-6 adalah stimulan “kuat” pada poros hipotalamus-hipofisis-adrenal, baik di pusat maupun di kelenjar adrenal. Hal ini merangsang pelepasan faktor pelepas kortikotropin dari sistem saraf pusat (SSP), pelepasan hormon adrenokortikotropik (ACTH) dari kelenjar pituitari, dan pelepasan kortisol dari kelenjar adrenal. Sebaliknya, kortisol menghambat produksi IL-6. Interleukin-6 juga merangsang sekresi vasopresin dan hormon pertumbuhan oleh kelenjar hipofisis tetapi menghambat sekresi hormon perangsang tiroid. Interleukin-6 menginduksi hiperglikemia dengan melepaskan glukosa dari simpanan glikogen hati; peningkatan konsentrasi serum IL-6 berhubungan dengan resistensi insulin. Sebaliknya, hiperglikemia meningkatkan konsentrasi serum IL-6 dengan meningkatkan produksi IL-6 oleh monosit. Percobaan *in vitro* menunjukkan bahwa resistensi insulin pada berbagai kondisi penyakit, termasuk infeksi, mungkin dimediasi oleh IL-6.²¹

Pengetahuan tentang berbagai tindakan ini penting untuk memahami berbagai peran yang dimainkan IL-6 dalam pembedahan, trauma, dan penyakit kritis. Konsentrasi serum IL-6 meningkat pada pasien bedah, sebanding dengan besarnya stres bedah. Demikian pula, konsentrasi IL-6 meningkat pada sepsis, sebanding dengan tingkat keparahan penyakit dan berkorelasi dengan hasil yang merugikan.²¹

Meskipun IL-6 merupakan protein plasma alami pada individu sehat, pada konsentrasi nanomolar, IL-6 sering terdeteksi hanya dalam jumlah pikomolar.

Pengukuran konsentrasi IL-6 terhambat oleh adanya protein pendamping yang membatasi kemampuan pendeteksiannya. Karena waktu paruh IL-6 yang tidak terikat (yaitu, tidak dalam kompleks dengan IL-6R α) kurang dari 1 jam, durasi deteksi yang lama menunjukkan produksi berkelanjutan dan/atau pengikatan dengan reseptor terlarut (sIL-6R α) yang memperpanjang waktu paruhnya, serta interaksi dengan pendamping yang membatasi bioavailabilitas dan bahkan pengukurannya. Uji yang digunakan untuk mendeteksi IL-6 memiliki sensitivitas yang sangat bervariasi dan seringkali hanya mendeteksi sebagian kecil dari IL-6 yang bersirkulasi. Selain itu, deteksi IL-6 dalam serum saja tidak berarti bahwa telah terjadi peristiwa inflamasi yang signifikan, karena konsentrasi IL-6 serum yang rendah (yaitu, kurang dari 20 pg/mL) sering terdeteksi pada sukarelawan sehat, melalui tes umum. Akhirnya, dalam beberapa kasus, meskipun konsentrasi IL-6 berbeda secara signifikan antara berbagai kelompok pasien, nilainya cukup rendah. Oleh karena itu, adanya perbedaan yang signifikan dalam konsentrasi IL-6 antar kelompok tidak selalu berarti bahwa terdapat perbedaan yang berarti antar kelompok. Dibandingkan dengan sitokin lainnya, IL-6 lebih sering diuji karena durasi deteksinya yang relatif lama dalam darah serta ketersediaan sistem pengukuran konsentrasi darah yang cepat. Dalam banyak penelitian, konsentrasi IL-6 digunakan sebagai penanda tingkat keparahan penyakit atau cedera. Seperti dibahas di bawah, peningkatan konsentrasi IL-6 berkorelasi dengan tingkat keparahan disfungsi organ dan hasil yang merugikan. Akibatnya, konsentrasi IL-6 juga telah digunakan untuk membuat stratifikasi pasien untuk intervensi terapeutik. Meskipun kinerja pengujian mudah dan ketersediaan pengujian yang relatif murah (misalnya Multipleks), konsentrasi IL-6 tidak tersedia atau digunakan di banyak institusi. Namun, karena IL-6 adalah mediator utama respon fase akut, dan protein C-reaktif (CRP) adalah reaktan fase akut, CRP sering digunakan sebagai penanda pengganti IL-6 dan respon inflamasi sistemik. Protein C-reaktif mencerminkan dampak trauma pada tubuh dan berhubungan dengan kerusakan jaringan; ini telah digunakan sebagai indikator tingkat keparahan stres pembedahan. Meskipun terdapat korelasi yang kuat atau linier antara CRP dan IL-6 telah dicatat oleh

beberapa orang, kurangnya korelasi yang tepat antara konsentrasi CRP dan IL-6 diperkirakan terjadi karena sitokin lain juga menginduksi CRP.²²

IL-6 melakukan berbagai tindakan penting dalam respon inflamasi, seperti pembentukan protein fase akut. Tampaknya ada keseimbangan yang baik antara subunit reseptor- α IL-6 terlarut yang bertindak sebagai agonis dan subunit reseptor gp130 terlarut, yang merupakan antagonis kompetitif. Produksi dan kerja IL-6 dan reseptornya diatur oleh faktor pemicunya. Selain itu, variasi konsentrasi reseptor dicatat pada peradangan. Konsentrasi IL-6 sistemik meningkat dengan prosedur pembedahan. Tingkat elevasi berkorelasi dengan luasnya cedera jaringan, dan oleh karena itu bervariasi berdasarkan pendekatan bedah, misalnya laparoskopi versus bedah terbuka, serta kompleksitas prosedur, misalnya kolesistektomi versus reseksi usus besar. Pada korban trauma, konsentrasi IL-6 berkorelasi dengan tingkat keparahan cedera dan jumlah yang dapat diukur tetap ada setelah kematian. Selain itu, terdapat hubungan antara tingkat peningkatan IL-6 dan dampak buruknya, termasuk disfungsi organ dan kematian akibat trauma dan penyakit kritis. Selain itu, pada pasien sakit kritis, konsentrasi IL-6 lebih tinggi pada pasien dengan syok septik dibandingkan dengan pasien dengan syok kardiogenik. Pada pasien dengan cedera paru-paru atau stroke iskemik, terdapat kompartementalisasi awal dari respon inflamasi dimana konsentrasi IL-6 di paru-paru atau CSF, lebih tinggi daripada konsentrasi serum. Selain bertindak sebagai biomarker, sitokin tipe IL-6 juga memainkan peran patofisiologis yang penting dalam penyakit kritis, seperti menginduksi depresi miokard, mengubah sintesis protein transpor hati, mengaktifkan leukosit, dan mempengaruhi berbagai mekanisme sinyal seluler. Konsentrasi IL-6 sistemik tidak hanya berfungsi sebagai penanda tingkat keparahan penyakit tetapi juga memungkinkan stratifikasi pasien untuk intervensi terapeutik, seperti yang ditunjukkan oleh uji coba sepsis skala besar. Berdasarkan akumulasi data, kami berpendapat perlunya peran yang lebih besar untuk pengukuran serial IL-6 dalam memandu perawatan pasien yang terluka parah atau sakit kritis, di luar protokol penelitian. Deteksi Interleukin-6 dapat dengan mudah (melalui ELISA) dan murah (melalui uji Multiplex) diintegrasikan ke dalam panel laboratorium

standar. Tes kualitatif di tempat perawatan untuk ketinggian IL-6 di atas ambang batas yang ditentukan juga tersedia.²²

Tingkat IL-6 yang tinggi dikaitkan dengan komplikasi paska operasi dan diakui sebagai prediktor morbiditas setelah intervensi bedah. Penghambatan produksi sitokin, termasuk IL-6, dapat melindungi tubuh terhadap cedera traumatis dan infeksi dalam kondisi patologis; oleh karena itu, penghambat atau antagonis sitokin dapat digunakan memiliki kapasitas untuk mengurangi disfungsi jaringan/organ. Selain pembedahan, modifikasi yang berhubungan dengan anestesi juga dapat menurunkan morbiditas perioperatif dengan mengurangi ekspresi sitokin proinflamasi. Namun, ada temuan yang bertentangan mengenai dampak anestesi dan jenis anestesi pada pelepasan sitokin dan respon imun paska operasi. Operasi seksio sesarea merupakan salah satu prosedur pembedahan yang paling sering dilakukan di seluruh dunia. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa kehamilan normal berhubungan dengan proses inflamasi terkontrol, sedangkan operasi sesar, dapat memperburuk keadaan peningkatan kadar sitokin pada ibu hamil. Meskipun demikian, penelitian tentang sitokin pada operasi sesar karena populasinya terbatas dan hasilnya masih kontradiktif.¹¹

2.6. Parasetamol

Parasetamol (asetaminofen, N-asetil-p-aminofenol) merupakan salah satu obat analgesik antipiretik yang paling banyak digunakan. Obat ini pertama kali disintesis oleh Joseph von Mering pada tahun 1893 dengan mereaksikan p-nitrofenol dengan timah dan asam asetat glasial. Parasetamol mulai tersedia secara bebas sejak tahun 1950-an dan telah menjadi agen analgesik non-narkotika yang paling banyak digunakan untuk mengobati nyeri dan demam ringan hingga sedang. Parasetamol kini mendominasi obat analgesik non-narkotik yang terbukti profil keamanannya pada dosis terapeutik dan khususnya setelah penggunaan aspirin mulai menurun sejak tahun 1960-an karena toksisitas gastrointestinalnya dan kaitannya dengan Sindrom Reye pada anak-anak. Saat ini parasetamol merupakan pengobatan standar dan lini pertama untuk demam dan nyeri akut. Hal ini terutama disebabkan oleh

catatan keamanannya yang luar biasa pada dosis terapeutik jika dibandingkan dengan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID).²³

Salah satu penelitian pertama yang dipublikasikan tentang parasetamol adalah karya Flower dan Vane pada tahun 1972 yang menunjukkan penghambatan kuat sintesis prostaglandin E₂ (PGE₂) otak dibandingkan dengan PGE₂ di limpa. Karya ini merupakan tindak lanjut dari penelitian pemenang Hadiah Nobel oleh Sir John Vane yang menunjukkan bahwa mekanisme kerja aspirin dan NSAID lainnya dimediasi melalui penghambatan enzim siklooksigenase (COX) yang mengakibatkan pengurangan sintesis PGE₂. Selain itu, tindakan analgesik parasetamol terbukti tidak terkait dengan penghambatan sintesis prostaglandin di perifer.²³

Mekanisme tindakan yang dimediasi secara sentral juga didukung oleh profil farmakokinetik parasetamol. Parasetamol adalah asam organik lemah yang cukup larut dalam lemak dengan nilai pK_a 9,5 dan sebagian besar tidak terionisasi pada rentang pH fisiologis. Kelarutan lemaknya memungkinkannya untuk menembus membran sel dengan cepat dan juga dengan mudah melewati sawar darah-otak. Dosis terapi standar parasetamol menghasilkan 80% bioavailabilitas dan mencapai kadar plasma puncak sebesar 18 mg/L setelah sekitar 120 menit dan pada cairan serebrospinal (CSF) sebesar 8,8 mg/ml sekitar 240 menit.²³

Parasetamol mempunyai efek analgesik dan sifat antipiretik. Oleh karena itu, parasetamol digunakan untuk pengobatan berbagai kondisi nyeri ringan hingga sedang dan untuk menurunkan demam. Meski sudah lama parasetamol digunakan, namun mekanisme kerja parasetamol masih belum jelas. Senyawa tersebut menunjukkan beberapa penghambatan lemah COX-1 dan COX-2, Analgesik dan Antipiretik dan ada spekulasi bahwa dapat menghambat COX-3.^{17,23} Baru-baru ini, mekanisme baru parasetamol mengikuti deasetilasi menjadi metabolitnya p-aminofenol, parasetamol terkonjugasi dengan asam arakidonat menghasilkan senyawa bernama AM404. Metabolit AM404 mempengaruhi beberapa hal penting dalam sistem saraf yang terlibat dalam rasa sakit. AM404 menghambat COX-1 dan COX-2 dan yang dimurnikan pembentukan prostaglandin dalam lipopolisakarida yang distimulasi makrofag. AM404 juga aktivator saluran ion TRPV1 dan memiliki

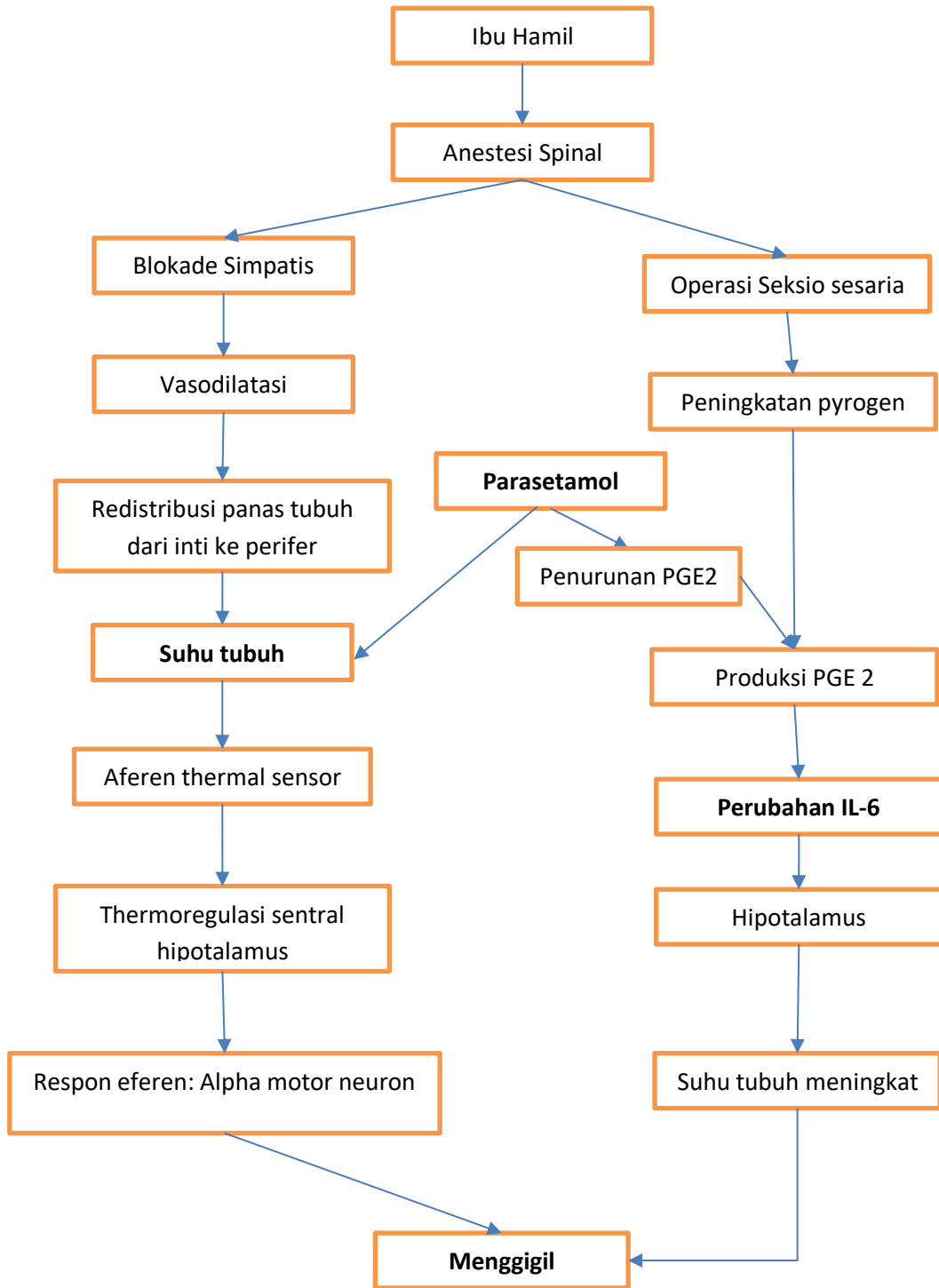
efek pada reseptor cannabinoid CB1. Keduanya reseptor tersebut terlibat dalam nyeri dan di jalur termoregulasi.¹⁷

Stres pembedahan dapat meningkatkan set poin termoregulasi pada periode paska operasi, terkait dengan peningkatan kadar interleukin-6 (IL-6). Peran parasetamol dalam mencegah menggigil paska operasi adalah melalui penghambatan prostaglandin yang dimediasi secara terpusat untuk menurunkan set point suhu hipotalamus.^{5,13} Sebuah penelitian memiliki bukti bahwa parasetamol dapat mengurangi stres paska operasi dengan menurunkannya level IL-6 dan penurunan set poin termoregulasi. Stres pembedahan dapat meningkatkan set poin termoregulasi pada periode paska operasi, terkait dengan peningkatan kadar interleukin (IL)-6. Parasetamol telah terbukti mengurangi stres paska operasi dengan menurunkannya level IL-6 dan penurunan set poin termoregulasi. Permulaan aksi dari sifat anti-menggigilnya mirip dengan sifat analgesik. Pada sebuah kelompok kontrol suatu penelitian, angka kejadian menggigil paska operasi secara signifikan lebih rendah pada kelompok parasetamol. Dalam penelitian tersebut, suhu tubuh lebih rendah pada kelompok yang mendapatkan parasetamol. Dalam penelitian tersebut, lingkungan operasi dan paska operasi suhu ruangan idealnya harus dipertahankan antara 22°C dan 24°C.⁵

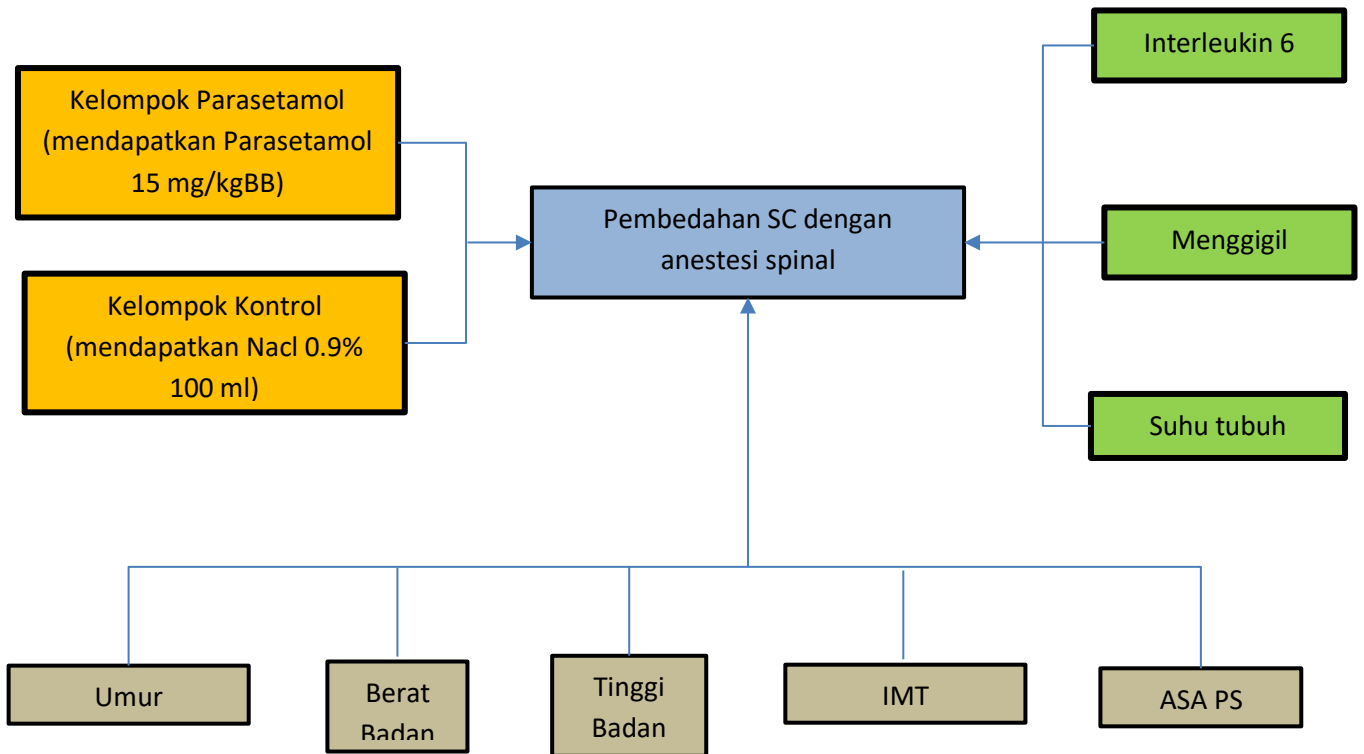
Dalam sebuah penelitian tentang pengaruh parasetamol terhadap kejadian menggigil paskabedah laparotomi ginekologi dengan anestesi umum, didapatkan bahwa parasetamol dapat mengurangi kejadian menggigil dan derajat menggigil berat. Pada kelompok yang mendapatkan parasetamol dan kelompok kontrol tercatat peningkatan suhu tubuh paskabedah, yang ditandai dengan nilai suhu tubuh yang dapat meningkat hingga 1.4 C. Dari penelitian ini juga dapat terlihat pada kelompok parasetamol memiliki suhu tubuh yang sedikit lebih rendah (37.2 C) dibandingkan dengan kelompok kontrol (37.9 C).²⁴ Peran parasetamol dalam mencegah menggigil paska operasi melalui penghambatan prostaglandin yang dimediasi secara sentral untuk menurunkan titik setel suhu hipotalamus. Stres bedah dapat meningkatkan titik setel termoregulasi pada periode paska operasi, yang dikaitkan dengan peningkatan kadar interleukin (IL)-6. Parasetamol telah terbukti mengurangi stres paska operasi dengan menurunkan kadar IL-6 dan menurunkan

titik setel termoregulasi.²⁵ Sebuah penelitian lainnya mengungkapkan pemberian parasetamol intraoperatif (setelah bayi lahir) pada pasien yang menjalani operasi seksio sesarea dengan anestesi spinal memiliki kejadian menggigil lebih rendah dibanding kelompok kontrol.²⁴





BAB III
KERANGKA TEORI



BAB IV
KERANGKA KONSEP



KETERANGAN:

-  Variabel Bebas
-  Variabel Kendali
-  Variabel Antara
-  Variabel Tergantung