

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pembedahan ginekologi adalah prosedur pembedahan yang menimbulkan nyeri pascabedah yang tinggi. Nyeri perioperatif yang tinggi bila tidak ditangani dengan baik akan dapat menimbulkan morbiditas bagi pasien, mulai dari gejala hemodinamik, memperpanjang proses penyembuhan, menurunkan sistem imunitas dan menimbulkan nyeri kronik di kemudian hari. Pada umumnya, terdapat dua cara dalam melakukan pembedahan ginekologi yaitu laparotomidan laparoskopi.¹

Laparotomi merupakan pembedahan bedah terbuka secara konvensional, dimana insisi/sayatan panjang beberapa inci diperlukan. Laparoskopi, pada sisi lain, dilakukan melalui beberapa sayatan kecil "lubang kunci" di perut, dimana alat/instrumen seperti laparoskop (alat seperti teleskop kecil), gunting dan grasper dimasukkan untuk dapat melakukan pembedahan. Bedah laparoskopi memungkinkan dokter untuk melakukan pembedahan ginekologi dengan cara invasif minimal.²

Cedera yang disebabkan oleh pembedahan dapat menyebabkan beberapa peristiwa mekanistik yang pada akhirnya menimbulkan rasa nyeri. Nyeri nosiseptif, nyeri inflamatorik dan nyeri neuropatik berkontribusi terhadap nyeri akut dan kronis setelah pembedahan. Sayatan bedah mungkin melibatkan ketiganya pada tingkat yang berbeda-beda. Setelah aktivasi oleh cedera bedah, nosiseptor perifer menembakkan impuls, mengaktifkan jalur nosiseptif di area tulang belakang dan supraspinal pada sistem saraf pusat. Stimulasi yang sedang berlangsung, asidosis dan peradangan pada lokasi cedera memicu peningkatan rangsangan dan rangsangan spontan dari nosiseptor perifer, termasuk rangsangan ektopik.³

Respons terhadap cedera bedah juga mencakup perubahan ekspresi gen dalam badan sel nosiseptor perifer (dalam ganglion akar dorsal) yang mendasari rangsangan dan transmisi sinyal nosiseptif yang lebih tahan lama. Dengan transmisi terus menerus dari masukan nosiseptif ini, sensitisasi sentral pada tingkat sumsum tulang belakang juga dapat terjadi. Tingkat aktivasi yang

dihasilkan oleh tindakan pembedahan, serta respons dari sel imun, stroma, dan glial di sekitarnya, baik di perifer maupun di sumsum tulang belakang, mempengaruhi durasi nyeri, serta peralihannya ke nyeri yang lebih kronis.

3

Nyeri pascabedah adalah salah satu kekhawatiran paling signifikan bagi pasien ketika menjalani pembedahan dan merupakan prediktor kuat apakah pasien puas dengan perawatan perioperatif. Nyeri pascabedah yang tidak diobati secara memadai merupakan fenomena umum di seluruh dunia yang berdampak buruk pada pengalaman dan hasil akhir pasien. Lebih dari 80% orang mengalami nyeri akut sedang hingga berat setelah menjalani prosedur pembedahan. Nyeri pascabedah yang tidak tertangani memiliki konsekuensi yang mencakup efek fisiologis yang merugikan, peningkatan pemanfaatan layanan kesehatan, dan hasil klinis yang buruk, seperti nyeri akut yang merupakan predisposisi berkembangnya nyeri pasca bedah kronis (NPBK) (*chronic post-surgical pain: CPSP*).^{4,5}

Rencana pengobatan terbaik untuk nyeri pasien pascabedah adalah pendekatan analgesia multimodal. Analgesia multimodal adalah istilah yang mengacu pada penggunaan beberapa obat atau teknik analgesik yang berbeda secara bersamaan untuk menargetkan banyak reseptor dalam jalur nosiseptif dan neuropatik, sehingga mengurangi nyeri akut pascabedah dan respons stres pembedahan, serta berpotensi berdampak pada rantai kejadian mekanistik yang dapat menyebabkan nyerikronis pascabedah.³

Asetaminofen, juga dikenal sebagai N-acetyl para-aminophenol (APAP) atau paracetamol di banyak negara, adalah obat analgesik dan antipiretik non-opioid yang digunakan untuk mengobati nyeri dan demam. Secara historis, asetaminofen awalnya dikategorikan sebagai NSAID.^{6,7}

Ibuprofen merupakan salah satu obat yang termasuk dalam jenis NSAID. NSAID adalah analgesik yang kuat dan bekerja melalui penghambatan sintesis siklooksigenase dan prostaglandin. Obat antiinflamasi nonsteroid paling sering diberikan melalui jalur intravena atau oral dan seharusnya dikelola secara terjadwal dan bukan sesuai kebutuhan. Ketika ditambahkan ke opioid, NSAID (termasuk inhibitor siklooksigenase 2) menghasilkan analgesia yang unggul dan

efek hemat opioid yang berhubungan dengan penurunan efek samping terkait opioid, seperti mual atau muntah pascabedah dan sedasi.⁸

Ketorolak merupakan obat antiinflamasi nonsteroid pilihan untuk penatalaksanaan nyeri akut sedang hingga berat. Ketorolak tersedia dalam berbagai bentuk, termasuk pemberian oral, semprotan hidung, IV, atau IM. Banyak digunakan dalam skenario pascabedah untuk mengendalikan nyeri, ketorolak sangat efektif bila dikombinasikan dengan opioid, sehingga menghasilkan penurunan kebutuhan opioid secara signifikan.⁹

Obat antiinflamasi non steroid (OAINS) (*Nonsteroid anti-inflammatory drugs*: NSAID) bersifat menghambat enzim *siklooksigenase* (COX) -1 dan COX-2, yang sering digunakan untuk mengatasi nyeri akut pascabedah. Hambatan pada enzim COX-1 akan menyebabkan sintesis tromboksan A2 terhambat. Tromboksan A2 merupakan salah satu faktor penting dalam agregasi trombosit dan pembekuan darah sehingga akan menyebabkan waktu perdarahan lebih panjang. COX-2 inhibitor tidak memiliki interaksi yang signifikan dengan obat antikoagulan. Trombosit tidak mengandung COX-2 sehingga semua sintesis tromboksan A2 trombosit dimediasi oleh COX-1. Obat-obat spesifik COX-2 inhibitor tidak memengaruhi agregasi trombosit, waktu perdarahan, atau kehilangan darah pascabedah sehingga COX-2 inhibitor memiliki risiko lebih tinggi mengalami trombotik atau infark miokardium. Pengaruh NSAID baik COX-1 dan COX2 terhadap trombosit baik jumlah maupun agregasinya perlu dinilai untuk menentukan obat terpilih yang aman dalam mengatasi nyeri pascabedah yang aman.¹⁰

Selain itu, indikator lain yang dapat dilihat pascabedah yakni interleukin-6 (IL-6). IL-6 merupakan sitokin dengan berbagai aktivitas biologis. IL-6 berfungsi sebagai mediator untuk peralihan kelas imunoglobulin dan mengatur respons fase akut. Selain itu, IL-6 juga berfungsi sebagai indikator peradangan didalam tubuh. Di luar perannya dalam peradangan, IL-6 memainkan peran penting dalam mengatur metabolisme, fungsi saraf, dan mengatur sistem kekebalan tubuh bawaan dan yang didapat.^{11,12}

Peningkatan konsentrasi IL-6 pada periode pascabedah atau pada pasien sakit kritis menunjukkan besarnya respon inflamasi dan memberikan pemahaman

tentang beberapa mekanisme yang bertanggung jawab atas respon inflamasi yang berlebihan dan hasil yang merugikan. Dibandingkan dengan sitokin lainnya, IL-6 lebih sering di periksakan karena durasideteksinya yang relatif lama dalam darah serta ketersediaan sistem pengukuran konsentrasidarah yang cepat. Dalam banyak penelitian, konsentrasi IL-6 digunakan sebagai penanda tingkat keparahan penyakit atau cedera dalam respon inflamasi akut pada pembedahan. Seperti yang diharapkan, situasi yang memicu trauma jaringan minimal berhubungan dengan respons IL-6 yang lebih rendah.¹³

Sebuah penelitian pada tahun 2022 menunjukkan kadar IL-6 lebih rendah pada pasien yang mendapatkan ibuprofen 800 dibandingkan ibuprofen 400 mg yang menjalani operasi sectio caesaria. Penelitian lain menyatakan bahwa ibuprofen, prednisone dan betametason sama kuatnya dalam menurunkan nilai IL-6 bila dibandingkan dengan indometasin dan piroksikam. Penelitian yang membandingkan efek ketiga obat, yaitu diklofenak, ketorolak, dan tramadol, memiliki khasiat yang dapat menurunkan produksi IL-6 sebagai respons terhadap trauma bedah.¹⁴⁻¹⁶

Berdasar atas penelusuran kepustakaan tersebut, belum ada yang melakukan penelitian yang membandingkan antara kombinasi ibuprofen dan parasetamol dengan ketorolak dan parasetamol pada pasien yang menjalani operasi ginekologi dengan menilai derajat nyeri, profil koagulasi dalam hal ini waktu pembekuan (WP)(*clotting time*: CT), waktu perdarahan (WP)(*bleeding time*: BT) dan kadar IL-6, sehingga kami melakukan penelitian ini.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini antara lain:

1. Apakah ada perbedaan derajat nyeri, perubahan CT BT dan kadar IL-6 pada pasien yang mendapatkan analgetik multimodal antara kombinasi ibuprofen dan parasetamol dengan ketorolak dan parasetamol intravena pascabedah ginekologi?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk membandingkan efek pemberian analgesia multimodal antara kombinasi ibuprofen dan parasetamol intravena dengan ketorolak dan parasetamol intravena terhadap derajat nyeri, profil koagulasi (CT, BT), dan kadar IL-6 pada pasien pascabedah ginekologi.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai derajat nyeri (NRS istirahat) pada pasien yang diberikan analgesia multimodal antara kombinasi ibuprofen dan parasetamol intravena pascabedah ginekologi.
2. Mengetahui nilai derajat nyeri (NRS istirahat) pada pasien yang diberikan analgesia multimodal antara kombinasi ketorolak dan parasetamol intravena pascabedah ginekologi.
3. Membandingkan nilai derajat nyeri (NRS istirahat) pada pasien yang diberikan analgesia multimodal antara kombinasi ibuprofen dan parasetamol intravena dengan ketorolak dan parasetamol intravena pascabedah ginekologi.
4. Mengetahui nilai derajat nyeri (NRS gerak) pada pasien yang diberikan analgesia multimodal antara kombinasi ibuprofen dan parasetamol intravena pascabedah ginekologi.
5. Mengetahui nilai derajat nyeri (NRS gerak) pada pasien yang diberikan analgesia multimodal antara kombinasi ketorolak dan parasetamol intravena pascabedah ginekologi.
6. Membandingkan nilai derajat nyeri (NRS gerak) pada pasien yang diberikan analgesia multimodal antara kombinasi ibuprofen dan parasetamol intravena dengan ketorolak dan parasetamol intravena pascabedah ginekologi.
7. Mengetahui perubahan nilai CT pada pasien yang diberikan analgesia multimodal antara kombinasi ibuprofen dan parasetamol intravena pascabedah ginekologi.
8. Mengetahui perubahan nilai CT pada pasien yang diberikan analgesia

multimodal antara kombinasiketorolak dan parasetamol intravena pascabedah ginekologi.

9. Membandingkan perubahan nilai CT pada pasien yang diberikan analgesia multimodal antara kombinasi ibuprofen dan parasetamol intravena dengan ketorolak dan parasetamol intravena pascabedah ginekologi.
10. Mengetahui perubahan nilai BT pada pasien yang diberikan analgesia multimodal antara kombinasi ibuprofen dan parasetamol intravena pascabedah ginekologi.
11. Mengetahui perubahan nilai BT pada pasien yang diberikan analgesia multimodal antara kombinasiketorolak dan parasetamol intravena pascabedah ginekologi.
12. Membandingkan perubahan nilai BT pada pasien yang diberikan analgesia multimodal antara kombinasi ibuprofen dan parasetamol intravena dengan ketorolak dan parasetamol intravena pascabedah ginekologi.
13. Mengetahui kadar IL-6 pada pasien yang diberikan analgesia multimodal antara kombinasi ibuprofen dan parasetamol intravena pascabedah ginekologi.
14. Mengetahui kadar IL-6 pada pasien yang diberikan analgesia multimodal antara kombinasiketorolak dan parasetamol intravena pascabedah ginekologi.
15. Membandingkan kadar IL-6 pada pasien yang diberikan analgesia multimodal antara kombinasi ibuprofen dan parasetamol intravena dengan ketorolak dan parasetamol intravena pascabedah ginekologi.

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Kombinasi ibuprofen dan parasetamol intravena maupun ketorolak dan parasetamol intravena bisa memberikan kontrol nyeri yang baik pada pasien yang menjalani pembedahan ginekologi
2. Terdapat perbedaan perubahan nilai CT pada pasien yang mendapatkan analgetik multimodal antara kombinasi ibuprofen dan parasetamol intravena dengan ketorolak dan parasetamol intravena pada pasien yang menjalani pembedahan ginekologi

3. Terdapat perbedaan perubahan nilai BT pada pasien yang mendapatkan analgetik multimodal antara kombinasi ibuprofen dan parasetamol intravena dengan ketorolak dan parasetamol intravena pada pasien yang menjalani pembedahan ginekologi

4. Nilai IL-6 pada pasien yang mendapatkan analgetik multimodal antara kombinasi ibuprofen dan parasetamol lebih rendah bila dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan ketorolak dan parasetamol intravena pada pasien yang menjalani pembedahan ginekologi

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi pemilihan analgesia multimodal, terutama pada pasien pascabedah ginekologi, dengan mengedepankan efektivitas penurunan derajat nyeri, dengan efek samping hematologi yang rendah, sehingga dapat menekan morbiditas pascabedah dan biaya perawatan di rumah sakit

1.5.2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk penelitian terkait analgesia multimodal, terutama pada pasien pascabedah ginekologi.

1.5.3. Luaran penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan dalam menentukan penanganan pasien pascabedah dengan nyeri akut

1.5.4. Luaran penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan ilmu pengetahuan dalam bidang anestesi

1.6 Nyeri Pascabedah

Nyeri pascabedah adalah salah satu kekhawatiran paling signifikan bagi pasien ketika menjalani pembedahan dan merupakan prediktor kuat apakah pasien puas dengan perawatan perioperatif. Nyeri pascabedah yang tidak diobati secara memadai merupakan fenomena umum di seluruh dunia yang berdampak buruk pada pengalaman dan hasil akhir pasien. Lebih dari 80% orang mengalami nyeri akut sedang hingga berat setelah menjalani prosedur pembedahan. Nyeri

pascabedah yang tidak tertangani memiliki konsekuensi yang mencakup efek fisiologis yang merugikan, peningkatan pemanfaatan layanan kesehatan, dan hasil klinis yang buruk, seperti nyeri akut yang merupakan predisposisi berkembangnya CPSP.^{4,5}

Sebuah meta-analisis terhadap 165 penelitian (20.000 pasien) mengungkapkan bahwa 30% pasien menderita nyeri sedang hingga berat dan 11% pasien menderita nyeriberat pascabedah. Di sebuah rumah sakit di Belanda, nyeri sedang atau berat dilaporkan oleh 41% pasien setelah pembedahan. Di Inggris, sebuah penelitian yang dilakukan pada tahun 2012 mengungkapkan bahwa 68% pasien pascabedah mengalami nyeri, dimana 38% melaporkan nyeriberat dan 52% nyeri sedang. Karakteristik kognitif dan emosional pasien bersama dengan beberapa faktor lain seperti usia, jenis kelamin, tingkat nyeri prabedah, dan kondisi psikologis negatif seperti kecemasan dan depresi ditemukan menjadi faktor risiko yang sangat penting untuk nyeri pascabedah.^{5,17}

Nyeri merupakan gejala pengalaman sensorik dan emosional yang dipengaruhi oleh faktor fisiologis, psikologis, dan situasional. Berdasarkan *International Association for the Study of Pain* (IASP), nyeri didefinisikan sebagai pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan terkait dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial, atau digambarkan dalam istilah kerusakan tersebut. Nyeri dapat diklasifikasikan berdasarkan durasi, jenis nyeri, dan juga sistem organ yang terlibat. Namun, secara patomekanisme terdapat tiga jenis nyeri, yakni nyeri nosiseptif, inflamatorik, dan neuropatik.¹⁷

Nyeri nosiseptif mengacu pada persepsi stimulus berbahaya dan melibatkan aktivasi ambang batas tinggi, sebagian besar serabut C tak bermielin dan beberapa serabut A δ bermielin di dalam neuron sensorik perifer (nosiseptor) sebagai respons terhadap rangsangan mekanis, kimia, atau berbahaya dari jaringan non-neuronal. Nyeri inflamatorik merupakan hasil pelepasan mediator inflamasi dan sitokin terutama oleh sel-sel non-neuronal yang dipanggil ke area setelah cedera jaringan. Nyeri neuropatik disebabkan oleh cedera pada neuron, yang menyebabkan pelepasan potensial aksi secara spontan (aktivitas ektopik) oleh neuron yang cedera dan di sekitarnya (serat A β , A δ , dan C), aktivasi reseptor

NMDA yang menyebabkan fenomena 'wind-up', induksi sensitisasi sentral, dan peningkatan sensitivitas nyeri.³

Cedera yang disebabkan oleh pembedahan dapat menyebabkan beberapa peristiwa mekanistik yang pada akhirnya menimbulkan rasa sakit yang melebihi kegunaannya. Nyeri nosiseptif, nyeri inflamatorik dan nyeri neuropatik berkontribusi terhadap nyeri akut dan kronis setelah pembedahan. Sayatan bedah mungkin melibatkan ketiganya pada tingkat yang berbeda-beda. Setelah aktivasi oleh cedera bedah, nosiseptor perifer menembakkan impuls, mengaktifkan jalur nosiseptif di area tulang belakang dan supraspinal pada sistem saraf pusat. Stimulasi yang sedang berlangsung, asidosis dan peradangan pada lokasi cedera memicu peningkatan rangsangan dan rangsangan spontan dari nosiseptor perifer, termasuk rangsangan ektopik.³

Respons terhadap cedera bedah juga mencakup perubahan ekspresi gen dalam badan sel nosiseptor perifer (dalam ganglion akar dorsal) yang mendasari rangsangan dan transmisi sinyal nosiseptif yang lebih tahan lama. Dengan transmisi terus menerus dari masukan nosiseptif ini, sensitisasi sentral pada tingkat sumsum tulang belakang juga dapat terjadi. Tingkat aktivasi yang dihasilkan oleh tindakan pembedahan, serta respons dari sel imun, stroma, dan glial di sekitarnya, baik di perifer maupun di sumsum tulang belakang, mempengaruhi durasi nyeri, serta peralihannya ke nyeri yang lebih kronis.

3

Tabel 1. Klasifikasi nyeri nosiseptif, inflamatorik dan neuropatik.³

Klasifikasi Nyeri	Contoh	Respon evolusioner	Plastisitas saraf	Sensitasi
Nosiseptif	Sayatan bedah pada jaringan yang dipersarafi	Adaptif	Reversibel	Perifer

Inflamatorik	Panas, kemerahan dan bengkak pada luka pembedahan	nyeri, dan area	Adaptif	Umumnya reversibel	Perifer dan sentral
Neuropatik	Pemotongan, elektrokauter, devaskularisasi di bidang bedah	atau saraf	Maladaptif	Bervariasi, dapat reversible	Perifer dan sentral

Pada paragraf di bawah ini akan dijelaskan lebih lanjut mengenai jaras nyeri, dan juga mengenai sensitisasi perifer dan sentral.

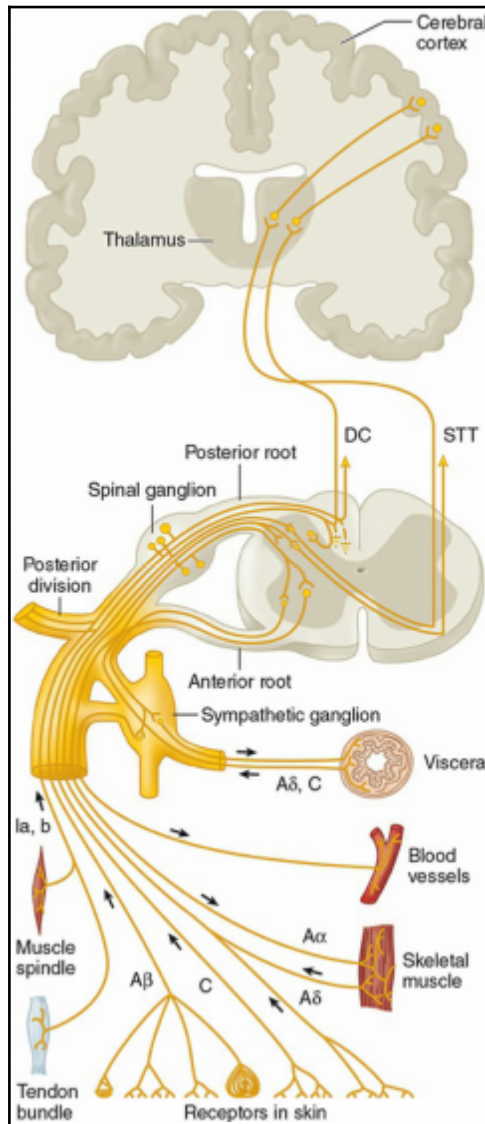
a. Jaras Nyeri

Proses yang terlibat dalam aktivasi dan pengalaman nyeri yang berkelanjutan dapat dipahami dengan lebih baik bila dijelaskan dalam empat peristiwa berbeda yang memungkinkan nosiseptor menyampaikan informasi berbahaya dari jaringan perifer ke sistem saraf pusat. Peristiwa tersebut dikenal dengan istilah transduksi, transmisi atau konduksi, modulasi, dan persepsi. Transduksi adalah proses mengubah “energi” dari stimulus berbahaya menjadi sinyal listrik atau potensial aksi, yang kemudian ditransmisikan melalui neuron tingkat pertama, kedua, dan ketiga. Dua tipe utama serabut sensorik neuron tingkat pertama merespons rangsangan berbahaya. Pertama, serabut C tak bermyelin yang berkonduksi lambat mengirimkan nyeri tumpul dan menyebar. Kedua, serabut A-delta bermielin tipis yang bermielin cepat menghantarkan nyeri yang tajam dan terlokalisasi dengan baik. Serabut A-beta bermielin tebal diperkirakan merespons terutama terhadap rangsangan tidak nyeri, seperti getaran dan sentuhan ringan.¹⁸

Ketika potensial aksi yang dihasilkan oleh neuron orde pertama mencapai terminal akson, kalsium memasuki terminal prasinaptik melalui saluran gerbang tegangan kalsium yang menyebabkan pelepasan glutamat, yang kemudian melintasi celah sinaptik untuk mengaktifkan AMPA pascasinaptik (alpha-amino-reseptor 3-hidroksi-5-metil-4-

isoksazolpropionat). Hal ini menyebabkan transmisi dan propagasi sinyal berbahaya ke saluran ascendens, seperti saluran spinotalamikus dan spinoreticular, yang kemudian meneruskan sinyal ke saluran neuron orde ketiga.¹⁸

Selanjutnya, modulasi *dorsal horn* adalah tempat terjadinya interaksi modulasi antara rangsangan (*excitatory*) dan penghambat (*inhibitory*) interneuron. Modulasi sinyal nyeri dapat terjadi secara perifer atau sentral dan dapat memfasilitasi atau menghambat nyeri. Persepsi talamus adalah area kunci untuk memproses informasi dari neuron tingkat ketiga yang diproyeksikan ke korteks serebral. Area kortikal yang terlibat dalam proses ini disebut sebagai neuromatrix dan terdiri dari anterior cingulate cortex, insular cortex, korteks somatosensori primer dan sekunder, serta korteks prefrontal. Kombinasi input proses dari neuron tingkat ketiga membangkitkan kognisi nyeri, persepsi, dan respons perilaku terhadap nyeri. Interpretasi sinyal berbahaya bersifat subjektif dan bergantung pada ekspektasi dan pengalaman masa lalu, serta faktor biologis dan lingkungan.



Gambar 1. Jaras nyeri ¹⁹

Dikutip dari Morgan GE, Mikhail S. Clinical anesthesiology. 7th Ed. New York: McGraw Hill; 2022. p. 1709-11.

b. Sensitisasi Perifer

Sensitisasi perifer adalah penurunan ambang aktivasi nosiseptor yang menginervasi jaringan yang meradang. Dalam keadaan nyeri kronis, khususnya dalam konteks peradangan dan kanker, aferen sensorik nosiseptif dan non-nosiseptif menjadi peka. Sensitisasi perifer menunjukkan penurunan ambang batas dan/atau peningkatan besarnya responsivitas pada ujung perifer serabut saraf sensorik. Hal ini terjadi sebagai respons terhadap mediator kimia yang dilepaskan oleh nosiseptor dan sel non-neuronal (misalnya sel mast, basofil, trombosit, makrofag, neutrofil, sel endotel,

keratinosit, dan fibroblas) di lokasi cedera atau peradangan jaringan. Berbagai macam molekul pemberi sinyal terlibat dalam memediasi sensitisasi perifer, termasuk proton, ATP, prostaglandin (PGE₂), tromboksan, leukotrien, endocannabinoid, faktor pertumbuhan seperti neurotrophin [*nerve growth factor* (NGF)] dan *granulocyte- or granulocyte-macrophage colony stimulating factors* (G-CSF, GM-CSF), sitokin (IL6, IL1 β , TNF α), kemokin, neuropeptida [*calcitonin gene-related peptide* (CGRP), zat P, bradikinin, histamin], lipid, dan beragam protease. Menariknya, glutamat, yang merupakan pemancar sinaptik rangsang utama di sinapsis sentral, berkontribusi terhadap sensitisasi di ujung saraf perifer dengan mengikat secara non-sinaptik ke reseptor AMPA dan NMDA (masing-masing AMPAR dan NMDAR) untuk memediasi interaksi sel-sel perifer (misalnya saat dilepaskan dari sel imun) atau regulasi autokrin (misalnya saat dilepaskan dari ujung sensorik setelah masuknya Ca²⁺ yang dimediasi TRPV1).²⁰

Menanggapi sinyal dari mediator kimia, aktivitas protein transduksi yang mengontrol rangsangan terminal nosiseptor dimodulasi pada tingkat transkripsi atau pasca-translasi. Misalnya, faktor pertumbuhan (seperti NGF yang bekerja melalui *tyrosine kinase receptor* TrkA, atau GM-CSF yang bekerja melalui *tyrosine kinase receptor* dan pensinyalan JAK-STAT), merekrut beberapa enzim hilir, termasuk phospholipase C (PLC), phosphoinositide 3-kinase (PI3K) and mitogen-activated protein kinase (MAPK). Enzim-enzim ini tidak hanya secara langsung memfosforilasi transduser dan molekul 'penguat', seperti TRPV1 dan Nav1.8, tetapi juga meningkatkan ekspresi molekul-molekul ini melalui regulasi transkripsional (misalnya melalui perekrutan faktor transkripsi STAT), sehingga menyebabkan penyakit akut dan akut. peningkatan jangka panjang dalam rangsangan nosiseptor.²⁰

c. Sensitisasi Sentral

Sensitisasi sentral mengacu pada penguatan nyeri melalui mekanisme sistem saraf pusat. Secara klasik digambarkan sebagai konsekuensi dari masukan nosiseptif yang terus-menerus, semakin diketahui

bahwa sensitivitas sentral juga terjadi secara independen dari cedera perifer atau peradangan. Ketika hal ini terjadi, meskipun sistem saraf tepi memberikan masukan yang terbatas, sistem saraf pusat merespons seolah-olah ada rangsangan nyeri tingkat tinggi. Peningkatan aksi potensial memicu penguatan sinyal saraf. Pasien menjadi hipersensitif terhadap rasa sakit. Keadaan waspada tinggi ini umumnya dikenal sebagai *wind-up*. Sentuhan biasa dapat menimbulkan nyeri (allodynia), atau berpotensi menimbulkan rangsangan nyeri yang lebih parah (hiperalgesia).²¹

1.7 Pembedahan Ginekologi

Pada umumnya, terdapat dua cara dalam melakukan pembedahan ginekologi yaitu laparotomi dan laparoskopi. Laparotomi merupakan pembedahan bedah terbuka secara konvensional, dimana insisi/sayatan panjang beberapa inci diperlukan. Dua dari sayatan yang paling umum untuk laparotomi ginekologi adalah sayatan garis tengah rendah, sebuah sayatan vertikal dibawah umbilikus dan sayatan Pfannenstiel, sayatan yang melintang tepat diatas pubis. Laparoskopi, pada sisilain, dilakukan melalui beberapa sayatan kecil "lubang kunci" di perut, dimana alat/instrumen seperti laparoskop (alat seperti teleskop kecil), gunting dan grasper dimasukkan untuk dapat melakukan pembedahan. Bedah laparoskopi memungkinkan dokter untuk melakukan pembedahan ginekologi dengan cara invasif minimal.²

Selama laparotomi, dokter bedah melihat langsung ke area yang sedang dibedah dan menggunakan tangannya untuk melakukan pembedahan. Akan tetapi, pembedahan laparoskopi dilakukan dengan melihat monitor. Gambar yang dikirimkan ke monitor adalah gambar dalam bentuk 2 dimensi atau 3 dimensi. Pembedahan juga dilakukan dengan menggunakan alat/instrumen yang tipis melalui trokar. Oleh karena itu, dokter harus mempelajari bagaimana cara mengkoordinasikan tanganya dengan apa yang dilihatnya di monitor (koordinasi tangan - mata).²

Prosedur bedah apa pun mempunyai risiko komplikasi. Risiko komplikasi pascabedah bergantung pada karakteristik individu, termasuk: usia, penyakit penyerta medis, dan status fungsional. Terjadinya mortalitas dan morbiditas setelah pembedahan ginekologi seringkali tidak dilaporkan dengan penyesuaian

risiko pembedahan untuk karakteristik individu tersebut. Penelitian yang dilakukan oleh Elisabeth dkk., menunjukkan prevalensi komplikasi pascabedah besar setelah prosedur ginekologi adalah 3,7%. Komplikasi yang paling umum adalah infeksi sistemik pascabedah (pneumonia, sepsis, dan syok septik), morbiditas luka pascabedah, dan kembali ke ruang pembedahan dalam waktu 30 hari setelah pembedahan.¹

Pembedahan ginekologi adalah prosedur pembedahan yang menimbulkan nyeri pascabedah yang tinggi. Nyeri perioperatif yang tinggi bila tidak ditangani dengan baik akan dapat menimbulkan morbiditas bagi pasien, mulai dari gejala hemodinamik, memperpanjang proses penyembuhan, menurunkan sistem imunitas dan menimbulkan nyeri kronik di kemudian hari. Berbagai teknik anestesi dan analgesia dikembangkan untuk mengatasi hal ini mulai dari penggunaan opioid intravena kontinyu hingga penggunaan teknik anestesi epidural. Namun, penggunaan opioid dalam jumlah tinggi sendiri juga dapat menimbulkan efek negatif seperti meningkatkan kejadian mual muntah pascabedah, meningkatkan waktu pulih sadar serta memperlama proses mobilisasi. Hal ini justru meningkatkan morbiditas dan lama tinggal di rumah sakit.¹

Tinjauan sistematis dan meta-analisis yang dilakukan oleh Hirsch dkk., tentang pengaruh anestesi lokal terhadap nyeri pascabedah pada pasien yang menjalani laparoskopi ginekologi menunjukkan bahwa anestesi lokal mengurangi nyeri pada 4 dan 6 jam setelah pembedahan. Penurunan nyeri yang signifikan terlihat pada atau setelah 6 jam pada pasien yang menerima anestesi lokal intraperitoneal. Signifikansi klinis dari temuan ini memerlukan evaluasi lebih lanjut dan pemahaman tentang standar minimum perbaikan yang diperlukan untuk penerapan intervensi guna mengurangi nyeri pada periode pascabedah. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh Li dkk., menunjukkan bahwa anestesi propofol dikaitkan dengan berkurangnya nyeri secara signifikan pada 0,5 dan 1 jam setelah pembedahan pada pasien yang menjalani laparoskopi ginekologi dengan analgesia pascabedah bebas opioid yang direncanakan.^{22,23}

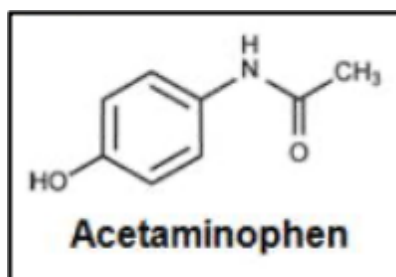
1.8 Paracetamol (Asetaminofen)

1.8.1 Farmakologi

Asetaminofen, juga dikenal sebagai N-acetyl para-aminophenol (APAP) atau paracetamol di banyak negara, adalah obat analgesik dan antipiretik non-opioid yang digunakan untuk mengobati nyeri dan demam. Secara historis, asetaminofen awalnya dikategorikan sebagai NSAID. Berbagai investigasi membandingkan mekanisme kerjanya dengan NSAID klasik, seperti asam asetil salisilat yang menghambat jalur COX. Namun asetaminofen terbukti tidak efektif sebagai obat antiinflamasi. Telah diketahuibahwa NSAID menghambat produksi prostaglandin yang bergantung pada COX, sementara asetaminofen sebagian besar tidak memiliki sifat antiinflamasi perifer, sehingga menunjukkan bahwa tempat kerja farmakologisnya berada di dalam sistem saraf pusat. Studi klinis telah menunjukkan adanya asetaminofen dalam cairan serebrospinal. Di otak, asetaminofen telah terbukti menghasilkan penghambatan selektif pada jalur COX, sedangkan penghambatan asetaminofen ini tidak ada di jaringan perifer seperti lambung. Selektivitas jaringan untuk menghambat COX menjelaskan efek samping yang berbeda yang dihasilkan oleh NSAID klasik, termasuk tukak lambung dan perubahan hemostasis yang tidak terlihat pada penggunaan asetaminofen dalam terapi jangka pendek atau jangka panjang. Mekanisme penghambatan COX secara sentral tidak melalui pengikatan langsung asetaminofen ke sisi aktif enzim. Sebaliknya, asetaminofen nampaknya mengurangi bentuk aktif COX, menjadikannya kekurangan katalitik. Mekanisme penghambatan ini juga menjelaskan mengapa penghambatan COX oleh asetaminofen hanya terjadi di area yang kadar peroksidanya sangat rendah, seperti yang terlihat di otak. Penghambatan aktivitas COX yang dimediasi peroksida juga dapat menjelaskan mengapa asetaminofen tidak aktif di lokasi peradangan perifer, di mana konsentrasi peroksida lebih besar daripada yang ditemukan di otak. Demikian pula, asetaminofen dosis rendah telah disarankan untuk mengurangi stres oksidatif yang terlibat dalam pelepasan prostaglandin dan demam.^{7,24}

Selain sifat antipiretiknya, asetaminofen juga menghasilkan analgesia. Mekanisme kerja baru yang diusulkan untuk sifat analgesik asetaminofen telah dijelaskan, yang melibatkan modulasi sistem cannabinoid endogen. Mekanisme

ini mungkin memberikan penjelasan atas efek “relaksasi” atau “menenangkan” yang dilaporkan pada beberapa pasien yang mengonsumsi asetaminofen. Efek ini ditandai dengan perasaan sejahtera, relaksasi, dan ketenangan yang khas. Asetaminofen, setelah dideasetilasi menjadi p-aminofenol mengalami konjugasi dengan asam arakidonat oleh enzim asam lemak amide hidrolase untuk membentuk N-arachidinoyl-phenolamine (AM404) di otak, sumsum tulang belakang, dan ganglia akar dorsal. Struktur AM404, anandamide dan N - arachidonoyl-ethanolamine (AEA), yang terakhir adalah neurotransmitter cannabinoid endogen. Karena kesamaan struktural, AM404 adalah agonis lemah reseptor cannabinoid tipe 1 dan 2 (CB1 dan CB2), dan penghambat transporter membran anandamide (AMT), yang menyebabkan peningkatan kadar cannabinoid endogen. AM404 juga merupakan aktivator kuat reseptor vanilloid subtipe 1 (TRPV1). Kesimpulannya, asetaminofen secara langsung mengaktifkan reseptor TRPV1, dan reseptor cannabinoid CB1 secara tidak langsung dengan meningkatkan kadar anandamide endogen, keduanya merupakan mekanisme yang terdapat di pusat termoregulasi dan nyeri di otak. Singkatnya, selain mode aksi penghambatan COX yang dimediasi secara terpusat, jalur sinyal vanilloid dan cannabinoid juga terlibat dalam aksi farmakologis asetaminofen.



Gambar 2. Struktur kimia acetaminophen.

Dikutip dari: Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, Mottino AD. Acetaminophen from liver to brain: new insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacol Res.* 2016;109:119-31.

1.8.2 Indikasi dan kontraindikasi

Obat ini berguna untuk nyeri ringan hingga sedang dan memiliki efek hemat morfin hingga 20% bila digunakan untuk nyeri yang lebih parah. Tidak ada penyerapan parasetamol dari lambung, namun terjadi penyerapan yang cepat dari duodenum dan usus kecil. Oleh karena itu, pemberian yang optimal adalah saat

perut kosong. Konsentrasi plasma puncak terjadi sekitar 10 sampai 60 menit setelah pemberian oral. Telah ditemukan bahwa obat ini memiliki onset yang lebih bervariasi ketika diberikan setelah pembedahan kecil, kemungkinan karena pengosongan lambung yang tertunda setelah stres bedah. Penggunaan dosis awal untuk pemberian parasetamol oral 2 g telah disarankan untuk mencapai peningkatan konsentrasi yang lebih cepat. Namun, hal ini mengurangi jumlah dosis pascabedah yang dapat diberikan dalam 24 jam pertama. Parasetamol juga dapat diberikan secara intravena dengan dosis 1 g. Hal ini dapat ditoleransi dengan baik dan menghasilkan kadar plasma puncak yang cepat. Satu-satunya kelemahan adalah harganya sekitar 150 kali lipat dari harga tablet. Namun, parasetamol intravena lebih mudah digunakan pada induksi anestesi jika premedikasi parasetamol tidak diberikan. Kontraindikasi obat ini termasuk pasien yang memiliki riwayat hipersensitivitas dan pasien dengan insufisiensi hati.^{25,26}

1.8.3 Efek samping

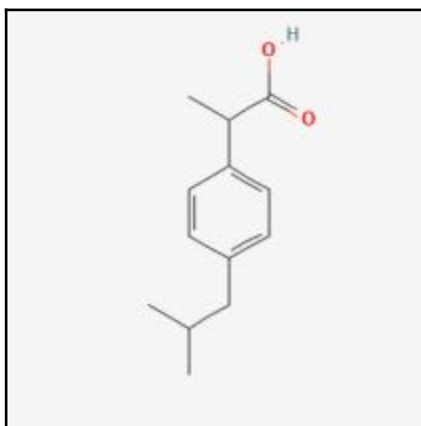
Parasetamol memiliki sedikit efek samping dan interaksi. Efek samping umum yang terkait dengan pemberian asetaminofen oral atau rektal mungkin termasuk ruam kulit, reaksi hipersensitivitas, nefrotoksitas yang ditandai dengan peningkatan nitrogen urea darah (BUN) dan kreatinin, dan kelainan hematologi seperti anemia, leukopenia, neutropenia, dan pansitopenia. Selain itu, hal ini dapat menyebabkan ketidakseimbangan metabolik dan elektrolit, yang dapat bermanifestasi sebagai penurunan bikarbonat serum, penurunan konsentrasi natrium dan kalsium, hiperamonemia, hiperkloremia, hiperurisemia, peningkatan glukosa serum, dan peningkatan kadar bilirubin dan alkali fosfatase. Efek samping tambahan yang terkait dengan pemberian asetaminofen IV termasuk mual, muntah, konstipasi, pruritus, dan sakit perut. Efek samping yang jarang namun serius termasuk hipersensitivitas, reaksi anafilaksis, dan reaksi kulit yang parah dan fatal. Ini termasuk nekrolisis epidermal toksik, pustulosis eksantematosa generalisata akut, dan sindrom Stevens-Johnson. Selain itu,

parasetamol dosis tinggi diketahui meningkatkan stres oksidatif dan menghasilkan kerusakan pada berbagai jenis sel di otak dan toksisitas di hepar.^{7,24}

1.9. Ibuprofen

1.9.1 Farmakologi

Ibuprofen merupakan salah satu obat yang termasuk dalam jenis NSAID. NSAID adalah analgesik yang kuat (600 mg ibuprofen sama berkhasiatnya dengan 15 mg oksikodon hidroklorida) dan bekerja melalui penghambatan sintesis siklooksigenase dan prostaglandin. Obat antiinflamasi nonsteroid paling sering diberikan melalui jalur intravena atau oral dan seharusnya dikelola secara terjadwal dan bukan sesuai kebutuhan. Ketika ditambahkan ke opioid, NSAID (termasuk inhibitor siklooksigenase 2) menghasilkan analgesia yang unggul dan efek hemat opioid yang berhubungan dengan penurunan efek samping terkait opioid, seperti mual atau muntah pascabedah dan sedasi.⁸



Gambar 3. Struktur kimia ibuprofen.

Dikutip dari: National Center for Biotechnology Information. Ibuprofen [Internet]. PubChem.

Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ibuprofen> 2024. p. 1-4.

Mekanisme utama ibuprofen adalah melalui penghambatan prekursor prostaglandin. Setelah rangsangan fisiologis atau patologis, fosfolipid membran melepaskan asam arakidonat karena enzim fosfolipase A2. Asam arakidonat kemudian melewati salah satu dari tiga jalur enzimatik yang berbeda: COX, lipoksigenase (LOX), dan sitokrom P450 (CYP450). Jalur siklooksigenase mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan; jalur lipoksigenase menghasilkan asam hidroksieikosateranoat (HETE), leukotrien,

dan lipoksin dari metabolisme asam arakidonat. Terakhir, asam arakidonat diubah menjadi HETE dan asam epoxyeicosatrienoic (EET) melalui jalur sitokrom P450.⁸

Penghambatan jalur COX-1 dan COX-2 menurunkan ekspresi prekursor prostaglandin; hal ini, pada gilirannya, mengurangi tingkat respons seluler terhadap rangsangan patologis atau fisiologis. Melalui mekanisme inilah NSAID non-selektif seperti ibuprofen memperoleh sifat analgesik, antipiretik, dan antiinflamasi. Khusus untuk ibuprofen, COX-1 dihambat sekitar 2,5 kali lebih kuat dibandingkan COX-2, menunjukkan implikasi bagi banyak penelitian mengenai kemanjuran komparatif inhibitor selektif COX-2 dalam mengobati penyakit yang biasanya diobati dengan ibuprofen.⁸

Penggunaan ibuprofen pada umumnya diberikan 3-4 kali sehari dengan dosis 400-800 mg. Motov dkk melakukan penelitian dengan hasil 400 mg merupakan dosis analgesik tertinggi untuk ibuprofen bila diberikan kepada pasien di unit gawat darurat untuk penyebab umum nyeri akut dan dosis diatas 400 mg tidak menghasilkan efek analgesia tambahan.^{27,28}

1.9.2 Indikasi dan kontraindikasi

Ibuprofen diindikasikan dan disetujui FDA untuk digunakan dalam pengobatan penyakit inflamasi dan gangguan reumatoid. Ibuprofen telah menjadi salah satu NSAID yang paling banyak digunakan di seluruh dunia. Saat ini, ibuprofen tetap menjadi monoterapi untuk mengatasi nyeri pada gangguan reumatoid dan penyakit inflamasi. Ibuprofen juga disetujui FDA untuk digunakan pada nyeri ringan hingga sedang. Beberapa kegunaan umum ibuprofen yang dijual bebas adalah keseleo atau ketegangan otot, nyeri sendi, nyeri akibat migrain, sakit tenggorokan, dan nyeri akibat pilek atau kasus flu. Ibuprofen juga merupakan antipiretik yang disetujui FDA yang digunakan untuk menurunkan demam pada orang dewasa dan anak-anak.⁸

Beberapa penelitian terkini mengenai penggunaan ibuprofen sebagai pengobatan untuk berbagai sumber nyeri biasanya berfokus pada membandingkan kemanjuran pengobatan dengan NSAID lain, dengan penekanan pada penghambat COX-2 atau metode pengobatan baru. Sebuah penelitian yang membandingkan inhibitor COX-2 dengan ibuprofen setelah pencabutan gigi molar ketiga

menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik dalam pereda nyeri setelah 6, 8, dan 12jam, namun peningkatan signifikan dalam penyelamatan analgesia digunakan pada kelompok ibuprofen 24jam.⁸

Ibuprofen juga menunjukkan kemanjuran dalam penggunaannya sebagai obat nyeri pascabedah. Dalam penelitian acak dan tersamar ganda yang membandingkan penggunaan ibuprofen IV dan asetaminofen IV untuk pengobatan nyeri pascabedah pada pasien yang menjalani kolesistektomi laparoskopik, ibuprofen IV terbukti memiliki derajat nyeri yang lebih rendah dan mengurangi penggunaan opioid dalam 24 jam pertama setelah prosedur dibandingkan dengan asetaminofen.²⁹

Penggunaan ibuprofen dikontraindikasikan pada pasien yang diketahui memiliki riwayat hipersensitivitas atau reaksi alergi terhadap obat itu sendiri, NSAID lain, atau aspirin. Di Kanada, ibuprofen memiliki kontraindikasi yang tercantum pada label obat untuk kondisi tambahan, termasuk perdarahan aktif gastrointestinal atau serebrovaskular, gagaljantung yang tidak terkontrol, lupus, gangguan ginjal, dan gangguan atau penyakit hati.⁸

1.9.3 Efek samping

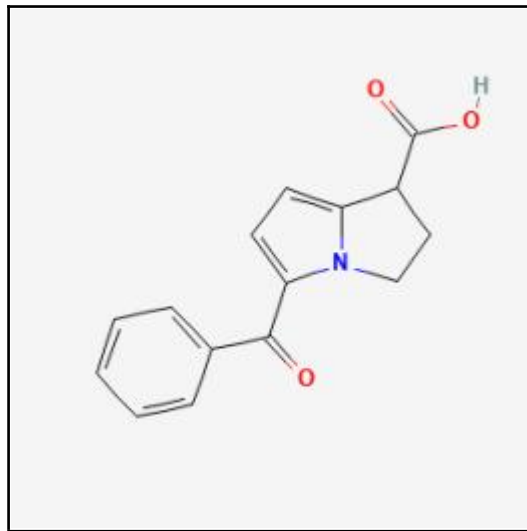
Perdarahan gastrointestinal merupakan efek buruk penggunaan ibuprofen dan dapat menyebabkan maag, ulserasi, perdarahan, atau perforasi. Penghambatan isoform COX pada penggunaan ibuprofen menyebabkan penurunan prostaglandin, yang berperan dalam sekresi lendir gastroprotektif. Berkurangnya fungsi ginjal juga menjadi perhatian pada penggunaan ibuprofen, dengan penelitian pengawasan baru-baru ini menunjukkan NSAID memiliki sifat nefrotoksik bahkan pada pasien yang tidak mengalamidefisit fungsi ginjal.⁸

Ruam juga diketahui merupakan efek buruk dari penggunaan ibuprofen, biasanya karena hipersensitivitas obat atau iritasi kulit melalui pemberian topikal. Ruam juga bisa menjadi bagian dari sindrom yang lebih parah yang disebabkan oleh penggunaan ibuprofen, seperti anafilaksis atau *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS).⁸

1.10. Ketorolak

1.10.1 Farmakologi

Ketorolak merupakan obat antiinflamasi nonsteroid pilihan untuk penatalaksanaan nyeri akut sedang hingga berat. Ketorolak tersedia dalam berbagai bentuk, termasuk pemberian oral, semprotan hidung, IV, atau IM. Banyak digunakan dalam skenario pascabedah untuk mengendalikan nyeri, ketorolak sangat efektif bila dikombinasikan dengan opioid, sehingga menghasilkan penurunan kebutuhan opioid secara signifikan.³⁰



Gambar 4. Struktur kimia ketorolak.

Dikutip dari: National Center for Biotechnology Information. Ketorolak [Internet]. PubChem. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ketorolak#section=Structures>. 2024. p. 1-5.

Mekanisme kerja ketorolak secara pasti belum diketahui, seperti NSAID lainnya, ketorolak memblokir COX, yang mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan. Penghambatan zat-zat ini mengurangi rasa sakit, demam, dan peradangan. Ketorolak melakukannya dengan menghambat siklooksigenase-1 dan siklooksigenase-2. Ketorolak menunjukkan potensi yang lebih tinggi dibandingkan kebanyakan NSAID lainnya. Ketorolak dimetabolisme di hati melalui hidrosilasi dan konjugasi. Ketorolak dan metabolitnya terutama diekskresikan oleh ginjal. Waktu paruh eliminasi berkisar antara 5 hingga 6jam.³⁰

Dosis umum ketorolak yang digunakan ialah 30mg diberikan tiap 8 jam secara intravena atau intramuscular.²⁸

1.10.2Indikasi dan kontraindikasi

Ketorolak adalah obat yang disetujui FDA yang digunakan untuk mengobati nyeri akut sedang hingga berat. Ketorolak termasuk dalam golongan NSAID dan tersedia dalam berbagai bentuk dosis: oral, semprotan hidung, IV, atau IM. Obat ini biasanya digunakan pascabedah untuk manajemen nyeri. Dalam kombinasi dengan opioid, ketorolak secara signifikan menurunkan kebutuhan opioid dan menurunkan kejadian efek samping seperti muntah dan penurunan motilitas gastrointestinal. Menurut pedoman dari *American Association of Hip and Knee Surgeons*, *American Academy of Orthopaedic Surgeons*, dan *American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine*, penggunaan ketorolak intravena untuk artroplasti sendi total mengurangi nyeri dan mengurangi penggunaan opioid periode pascabedah pada pasien. Menurut pedoman *American Society of Addiction Medicine*, ketorolak dapat digunakan untuk mengobati nyeri sedang hingga berat pada pasien dengan gangguan penggunaan opioid.³⁰

Ketorolak dikontraindikasikan pada individu yang memiliki reaksi merugikan atau alergi terhadap NSAID. Ketorolak dikontraindikasikan secara intraoperatif atau sebelum pembedahan karena peningkatan risiko perdarahan. Obat ini tidak dianjurkan selama persalinan, karena berdampak buruk pada sirkulasi janin dan menurunkan kontraksi rahim.³⁰

Ketorolak dikontraindikasikan pada pasien dengan penyakit ginjal atau gagal ginjal karena dapat meningkatkan retensi cairan dan memperburuk fungsi ginjal. Kontraindikasi penggunaan ketorolak yang berhubungan dengan gastrointestinal adalah pasien dengan penyakit tukak lambung aktif, perdarahan gastrointestinal baru-baru ini, atau perforasi gastrointestinal. Kehati-hatian yang ekstrim diperlukan ketika memberikan ketorolak pada pasien lanjut usia.³⁰

1.10.3Efek samping

Efek samping ketorolak termasuk komplikasi saluran cerna (seperti tukak lambung dan perdarahan), gangguan ginjal, kejadian kardiovaskular, dan reaksi alergi. Reaksi merugikan tambahan yang parah termasuk hematoma hati

subkapsular. Efek samping ketorolak meningkat secara signifikan bila digunakan dalam dosis yang lebih tinggi, untuk jangka waktu lebih dari 5 hari, dan pada pasien berusia di atas 75 tahun. Penggunaan ketorolak dalam jumlah tinggi atau berkepanjangan dapat menyebabkan hepatotoksisitas dan nefrotoksisitas. Selain itu, ketorolak dapat menyebabkan berbagai kelainan kulit, seperti nekrosis epidermal toksik. Syok anafilaksis ditandaikarena overdosis ketorolak. Analisis gas darah arteri menunjukkan asidosis metabolik dengan kesenjangan anion yang tinggi. Penatalaksanaan overdosis biasanya berupa perawatan suportif dan penghentian ketorolak . Tidak ada obat penawar khusus untuk ketorolak . Hemodialisis tidak membantu karena pengikatan protein plasma yang tinggi.³⁰

Ketorolak dapat menghambat agregasi trombosit serta memperpanjang waktu perdarahan. Efek penghambatan agregasi trombosit serta pemanjangan waktu perdarahan yang dihasilkan ketorolak akan hilang dalam waktu 24 jam sampai 48 jam setelah pemberian terakhir. Hal ini diakibatkan oleh proses penghambatan sintesis tromboksan A₂ yang di hambat oleh ketorolak. Beberapa penelitian juga menyatakan bahwa ketorolak memiliki efek samping memperpanjang waktu perdarahan dan menghambat agregasi trombosit.^{31,32}

1.11. Penanganan nyeri pascabedah dengan analgesia multimodal

Analgesia multimodal adalah istilah yang mengacu pada penggunaan beberapa obat atau teknik analgesik yang berbeda secara bersamaan untuk menargetkan banyak reseptor dalam jalur nosiseptif dan neuropatik, sehingga mengurangi nyeri akut pascabedah dan respons stres pembedahan, serta berpotensi berdampak pada rantai kejadian mekanistik yang dapat menyebabkan nyeri kronis pascabedah.³ Berikut merupakan beberapa jenis golongan obat analgesik dengan masing-masing cara kerja yang berbeda pada jaras nyeri.

Opioid telah menjadi landasan analgesia pascabedah selama bertahun-tahun; namun, hal ini dikaitkan dengan banyak efek buruk yang dapat menghambat pemulihan pasien setelah pembedahan. Penggunaan opioid yang berlebihan dalam profesi medis selama 2 dekade terakhir telah berkontribusi terhadap epidemi opioid saat ini di Amerika Serikat. Ahli bedah dapat menggunakan banyak strategi untuk memerangi epidemi ini, termasuk menggunakan jalur ERAS, yang

biasanya menggabungkan rejimen analgesik multimodal yang terstandarisasi dengan agen nonopioid dan teknik untuk mengendalikan rasa sakit setelah pembedahan. Penggunaan rejimen nonopioid multimodal akan meminimalkan penggunaan opioid perioperatif dan dapat menyebabkan berkurangnya penggunaan opioid di rumah sakit dan periode pasca pulang.²⁵

Sama seperti jalur no 2 ERAS yang benar-benar identik, tidak ada cara khusus untuk membuat protokol analgesik multimodal untuk jalur ERAS tertentu. Hal penting yang perlu diingat adalah bahwa konsep analgesia multimodal didasarkan pada penggunaan analgesik non-opioid secara bersamaan dan teknik untuk meminimalkan penggunaan opioid dan efek samping terkait opioid. Regimen analgesik multimodal yang khas dimulai pada periode prabedah, ketika pasien biasanya menerima kombinasi asetaminofen, NSAID (inhibitor siklooksigenase 2 memiliki efek minimal pada fungsi trombosit), dan gabapentanoid, dengan asumsi tidak ada kontraindikasi medis terhadap obat-obatan tersebut.²⁵

Rencana pengobatan terbaik untuk nyeri pasien pascabedah adalah pendekatan analgesia multimodal. Setelah rencana multimodal ditetapkan, pasien harus di *follow up* untuk menentukan apakah rencana tersebut memenuhi kebutuhan pasien atau apakah ada perubahan yang perlu dilakukan. Tindaklanjut ini mencakup pemantauan rutin tanda-tanda vital dan oksigenasi. Nelson dkk., mengeluarkan pedoman untuk manajemen perawatan pascabedah dalam bedah ginekologi/onkologi: *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations* - Bagian II.^{31,32}

Tabel 2. Analgesia Postoperatif: *Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations*³²

Postoperatif Analgesia	Rekomendasi	Tingkat Bukti	Nilai Rekomendasi
Analgesia multimodal	Strategi analgesia multimodal harus digunakan dengan tujuan mengurangi kebutuhan opioid pascabedah.	Penggunaan analgesia multimodal: Tinggi.	Kuat

	Kombinasi asetaminofen dan NSAID harus diberikan secara teratur kepada semua pasien kecuali terdapat kontraindikasi.	Kombinasi asetaminofen dan NSAID: Tinggi.	
	Deksametason dapat diberikan untuk mencegah PONV dan mengurangi rasa sakit, namun harus digunakan dengan hati-hati pada pasien diabetes.	Gabapentin: Sedang. Deksametason sebagai analgesik: Rendah.	
	Gabapentin dapat mengurangi rasa sakit dan efek samping dan dapat dipertimbangkan, meskipun dosis optimalnya belum diketahui.		
Analgesia untuk histerektomi vagina	Infiltrasi anestesilokal mungkin efektif dalam mengurangi nyeri dini pascabedah dan konsumsi opioid, serta memfasilitasi mobilisasidini. Blok saraf paraservikal atau morfin intratekal dapat mengurangi nyeridan konsumsi opioid setelah histerektomi vagina. Namun pengaruhnya kecil.	Infiltrasi anestesi lokal: Rendah Blok saraf paraservikal atau morfin intratekal: Rendah	Lemah
Anestesi untuk bedah ginekologi umum terbuka	TEA atau anestesi tulang belakang dengan morfin intratekal dapat meningkatkan parameter pemulihan dan direkomendasikan. Blok TAP dapat mengurangi nyeridan konsumsi opioid hingga 24jam	Morfin intratekal: Sedang. Analgesia epidural toraks: Tinggi. Blok TAP: Sedang. CWI: Sedang	Kuat
Analgesia	TEA efektif dalam	TEA: Rendah	Rendah

untuk mengurangi nyeri pembedahan pascabedah setelah onkologis laparotomi ginekologi. besar Namun TEA mungkin tidak memperbaiki hasil pascabedah lainnya dan pasien mungkin memerlukan opioid IV tambahan selain TEA untuk mencapai analgesia yang memadai.

PCA intravena tampaknya merupakan alternatif yang cocok.

Analgesia	Untuk pembedahan	Blok TAP:	Lemah
untuk bedah	laparotomi	Rendah	
ginekologi/onkologi	ginekologi/onkologi, baik		
kologi	blok TAP maupun	Anestesi lokal	
laparotomi	pemberian anestesi lokal	intraperitoneal:	
	intraperitoneal tidak	Rendah	
	direkomendasikan		
	berdasarkan tingkat bukti		
	saat ini.	TEA: Rendah	

Analgesia multimodal harus digunakan, dan opioid pascabedah dapat diberikan secara oral atau melalui PCA IV tergantung pada besarnya pembedahan dan

prediksi fungsi usus
pascabedah.

1.12. Pengaruh terhadap Fungsi Koagulasi

1.12.1. Fungsi Koagulasi

Jalur koagulasi adalah serangkaian peristiwa yang mengarah pada hemostasis. Jalur yang rumit memungkinkan penyembuhan cepat dan pencegahan pendarahan spontan, terdiri dari dua jalur, intrinsik dan ekstrinsik. Kedua jalur berasal secara terpisah namun bertemu pada titik tertentu, menyebabkan aktivasi fibrin. Fungsi jalur koagulasi adalah untuk menjaga hemostasis, yaitu tersumbatnya suatu perdarahan atau hemorrhagi. Hemostasis primer merupakan agregasi trombosit yang membentuk sumbatan pada lokasikerusakan sel endotel yang terpapar. Hemostasis sekunder mencakup dua jalur koagulasi utama, intrinsik dan ekstrinsik.³³

1.12.2. Jalur ekstrinsik

Jalur ekstrinsik adalah jalur hemostasis sekunder yang lebih pendek. Setelah kerusakan pada pembuluh darah terjadi, sel endotel melepaskan faktor jaringan yang selanjutnya mengaktifkan faktor VII menjadi faktor VIIa. Faktor VIIa selanjutnya mengaktifkan faktor X menjadi faktor Xa. Inilah titik dimana jalur ekstrinsik dan intrinsik menjadi satu. Jalur ekstrinsik secara klinis diukur sebagai waktu protrombin (PT).³³

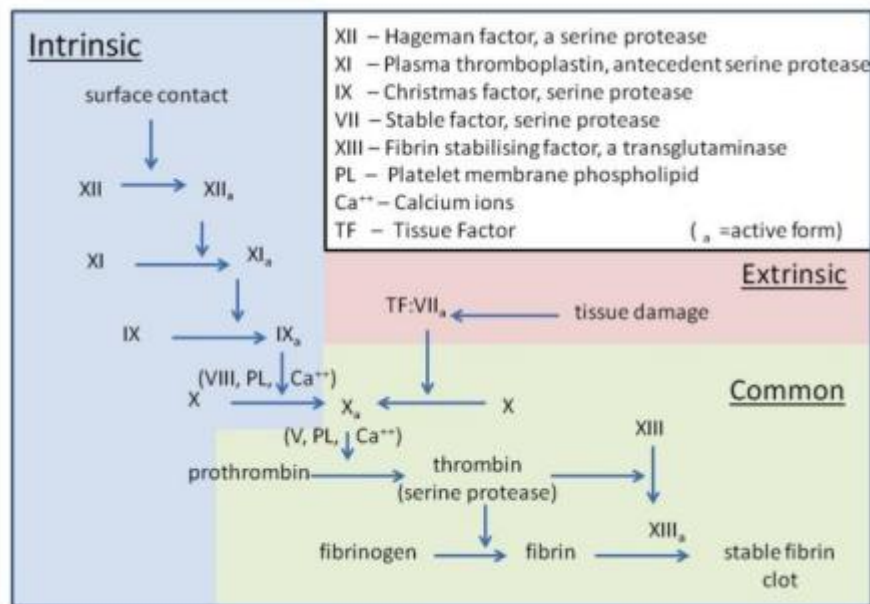
1.12.3. Jalur Intrinsik

Jalur intrinsik adalah jalur hemostasis sekunder yang lebih panjang. Ini dimulai dengan aktivasi Faktor XII (zimogen, protease serin yang tidak aktif) yang menjadi Faktor XIIA (protease serin teraktivasi) setelah terpapar kolagen endotel. Kolagen endotelhanya terekspos ketika terjadikerusakan endotel. Faktor XIIA berperan sebagaikatalis untuk mengaktifkan faktor XI menjadi Faktor XIA. Faktor XIA selanjutnya mengaktifkan faktor IX menjadifaktor IXA. Faktor IXA selanjutnya berfungsi sebagaikatalis untuk mengubah faktor X menjadifaktor Xa. Ini dikenal sebagai kaskade. Ketika setiap faktor diaktifkan, maka akan terjadi pengaktifan lebih banyak faktor pada langkah selanjutnya. Saat Anda bergerak

lebih jauh ke bawah, konsentrasi faktor tersebut meningkat di dalam darah. Misalnya konsentrasi faktor IX lebih banyak dibandingkan dengan faktor XI. Ketika faktor II diaktivasi baik melalui jalur intrinsik maupun ekstrinsik, maka dapat memperkuat jalur intrinsik dengan memberikan umpan balik positif kepada faktor V, VII, VIII, XI, XIII. Hal ini membuat faktor XII menjadi kurang kritis, pasien sebenarnya dapat menggumpaldengan baik tanpa faktor XII. Jalur intrinsik secara klinis diukur sebagai waktu tromboplastin parsial (PTT).³³

1.12.4. Jalur Umum

Jalur umum dimulai pada faktor X yang diaktifkan menjadi faktor Xa. Proses pengaktifan faktor Xa merupakan reaksi yang rumit. Tenase adalah kompleks yang memecah faktor X menjadi faktor Xa. Tenase memiliki dua bentuk: ekstrinsik, terdiri dari faktor VII, faktor III (faktor jaringan) dan Ca^{2+} , atau intrinsik, terdiri dari faktor VIII, faktor IXA, fosfolipid, dan Ca^{2+} . Setelah diaktifkan menjadi faktor Xa, faktor II (protrombin) akan diaktifkan menjadi faktor IIa (trombin). Selain itu, faktor Xa memerlukan faktor V sebagai kofaktor untuk memecah protrombin menjadi trombin. Faktor IIa (trombin) selanjutnya mengaktifkan fibrinogen menjadi fibrin. Trombin juga mengaktifkan faktor lain di jalur intrinsik (faktor XI) serta kofaktor V dan VIII serta faktor XIII. Subunit fibrin bersatu membentuk untaian fibrin, dan faktor XIII bekerja pada untaian fibrin untuk membentuk jaring fibrin. Jaring ini membantu menstabilkan sumbat trombosit.³³



Gambar 5. Konsep Koagulasi.

Dikutip dari: Open Anesthesia. Coagulation Pathway.

<https://www.openanesthesia.org/keywords/coagulation-pathway/> (2023). 1-5.

1.12.5. Clotting Time (CT)

Clotting time merupakan interval waktu dari awal perdarahan hingga pembentukan benang fibrin. Pada pemeriksaan *clotting time* normalnya akan berlangsung sekitar 3 – 8 menit. CT tergantung pada mekanisme dari efektivitas pembekuan. Defisiensi faktor pembekuan dari ringan sampai sedang belum dapat dideteksi dengan metode ini, hanya dapat mendeteksi defisiensi faktor pembekuan yang berat. Penurunan masa pembekuan terjadi pada penyakit infark miokard, emboli pulmonal, penggunaan pil KB, vitamin K, digitalis (obat jantung), diuretik. Clotting time memanjang bila terdapat defisiensi berat faktor pembekuan pada jalur intrinsik dan jalur umum, misalnya pada hemofilia (defisiensi F VIIc dan F IXc), terapi antikoagulan sistemik (Heparin). Perpanjangan masa pembekuan juga terjadi pada penderita penyakit hati, kekurangan faktor pembekuan darah, leukemia, gagal jantung kongestif.³⁴

Ketorolak menghambat agregasi trombosit dan memperpanjang waktu perdarahan. Efek tersebut akan hilang setelah ketorolak dihentikan dalam waktu 24 jam sampai 48 jam. Penghambatan agregasi trombosit ini dikarenakan proses penghambatan sintesis tromboksan A2 oleh ketorolak.³⁵

Penelitian yang lain menyatakan bahwa ibuprofen tidak memperpanjang waktu perdarahan dan tidak meningkatkan risiko perdarahan meskipun kelompok ibuprofen telah menerima heparin dosis rendah.³⁵

1.12.6. *Bleeding Time (BT)*

Bleeding time adalah interval waktu mulai timbulnya tetes darah dari pembuluh darah yang luka sampaidarah berhenti mengalir keluar dari pembuluh darah. Penghentian pembuluh darah ini disebabkan terbentuknya agregat yang menutupi celah pembuluh darah yang rusak yang disebut sumbat trombosit atau sumbat platelet. Pada pemeriksaan nilai BT normalnya akan berlangsung sekitar 2-6 menit. Bleeding time sangat tergantung pada berbagai faktor seperti fungsi trombosit dan jalur koagulasi. Sehingga pemeriksaan bleeding time dilakukan sebagai petunjuk untuk mengetahui jika ada atau tidaknya defisiensi trombosit. Masa perdarahan (*Bleeding time*) ini dapat memberikan hasil yang memanjang atau memendek. Pemanjangan hasil dapat terjadi pada keadaan : idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), abnormalitas trombosit, abnormalitas vascular, leukemia, penyakit hati serius, disseminated intravascular coagulation (DIC), anemia aplastik, defisiensi faktor koagulasi (V, VII, XI).³⁴

1.13. Kadar Interleukin-6

Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin dengan berbagai aktivitas biologis. IL-6 berfungsi sebagai mediator untuk peralihan kelas imunoglobulin dan mengatur respons fase akut. Selain itu, IL-6 juga berfungsi sebagai indikator peradangan di dalam tubuh. IL-6 dapat digunakan sebagai penanda investigasi untuk terjadinya bakteremia. IL-6 diproduksi oleh sel imun yang teraktivasi dan sel stroma, termasuk sel T, monosit/makrofag, sel endotel, fibroblas, dan hepatosit. IL-6 aktif selama pematangan sel B dan proses inflamasi. IL-6 bertindak sebagai pirogen, berkontribusi pada perkembangan demam selama infeksi, kondisi non-infeksi, dan penyakit autoimun. IL-6 diproduksi pada situasi peradangan kronis dan akut, termasuk kanker, trauma, luka bakar, dan infeksi. Di luar perannya dalam peradangan, IL-6 memainkan peran penting dalam mengatur metabolisme, fungsi saraf, dan mengatur sistem kekebalan tubuh bawaan dan yang didapat.^{11,12}

IL-6 melakukan berbagai tindakan penting dalam respons inflamasi, seperti pembentukan protein fase akut. Interaksi IL-6 dengan reseptornya menghasilkan pensinyalan, dimana jumlah relatif molekul reseptor menentukan batas pensinyalan. Tampaknya ada keseimbangan yang baik antara subunit reseptor 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 bedah. Tingkat elevasi berkorelasi dengan luasnya cedera jaringan, dan oleh karena itu bervariasi berdasarkan pendekatan bedah, misalnya laparoskopi versus bedah terbuka, serta kompleksitas prosedur.¹³

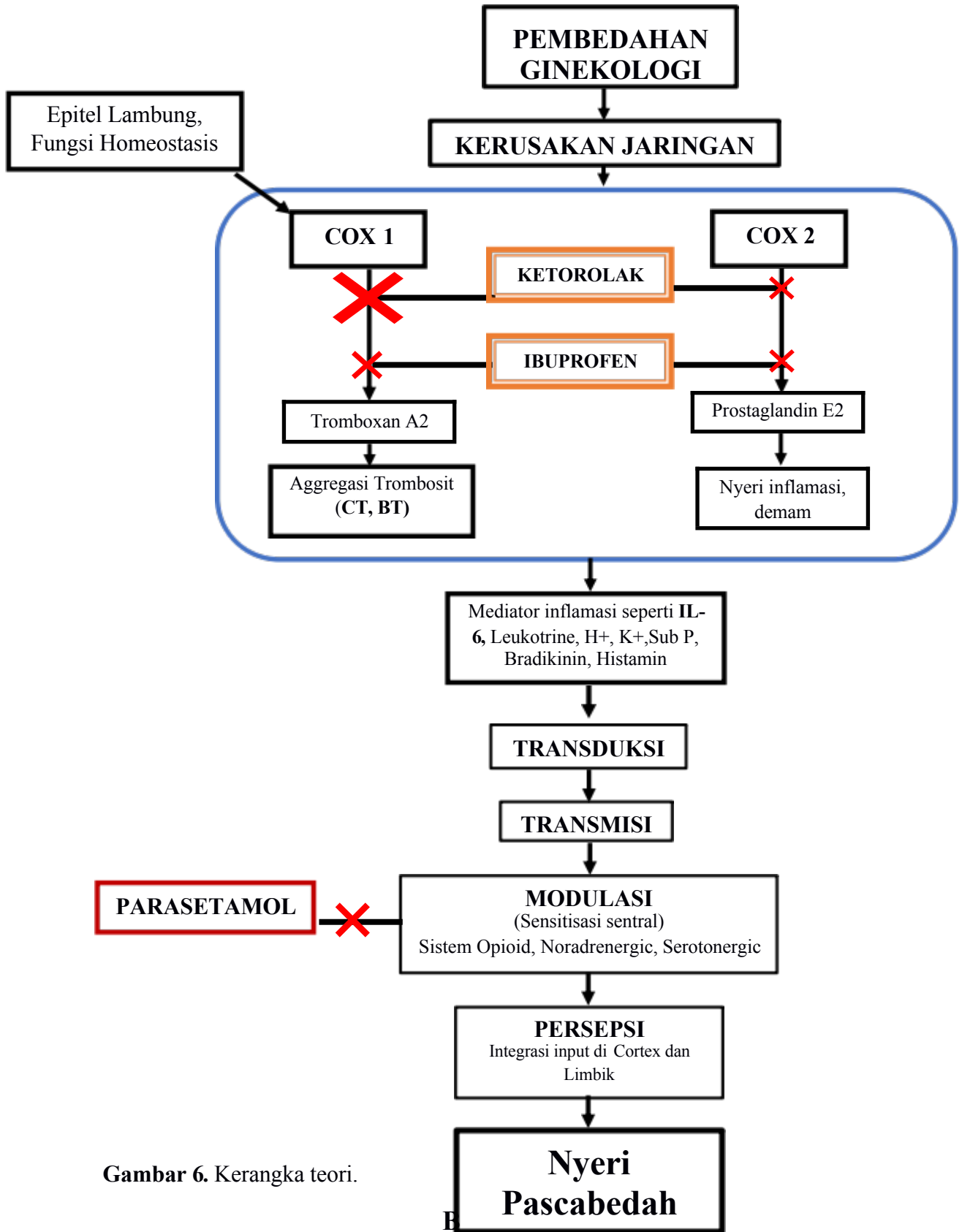
Peningkatan konsentrasi IL-6 pada periode pascabedah atau pada pasien sakit kritis menunjukkan besarnya respon inflamasi memberikan pemahaman tentang beberapa mekanisme yang bertanggung jawab atas respon inflamasi yang berlebihan dan hasil yang merugikan. Dibandingkan dengan sitokin lainnya, IL-6 lebih sering di periksakan karena durasi deteksinya yang relatif lama dalam darah serta ketersediaan sistem pengukuran konsentrasidarah yang cepat. Dalam banyak penelitian, konsentrasi IL-6 digunakan sebagai penanda tingkat keparahan penyakit atau cedera dalam respon inflamasi akut pada pembedahan. Seperti yang diharapkan, situasi yang memicu trauma jaringan minimal berhubungan dengan respons IL-6 yang lebih rendah. Dalam situasi dimana respon inflamasi lokal, relevansi IL-6 (yaitu efek parakrinnya) dapat dipastikan melalui imunokimia jaringan. Konsentrasi IL-6 sistemik tidak hanya berfungsi sebagai penanda tingkat keparahan penyakit namun juga memungkinkan stratifikasi pasien untuk intervensi terapeutik.¹³

Penelitian yang dilakukan oleh Kallol dkk membahas mengenai peran serum interleukin-6 pasca tindakan laparoskopi-assisted vagina histerektomi (*laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy/LAVH*) dan non-descent vagina histerektomi (*non-descent vaginal hysterectomy/NDVH*) pada penyakit uteri benign. Studi ini menunjukkan peningkatan kadar serum interleukin 6 dari nilai sebelum pembedahan ke nilai pada 3 jam pascabedah ditemukan lebih tinggi secara signifikan pada kelompok LAVH bila dibandingkan dengan kelompok

NDVH yang menunjukkan penanganan jaringan dan trauma yang lebih besar pada kelompok LAVH. Selain itu pada penelitian lain didapatkan bahwa peningkatan kadar serum IL-6 dapat digunakan sebagai indeks nilai untuk mengevaluasi kekambuhan pascabedah pada pasien adhesive intrauterin (IUA).^{36,37}

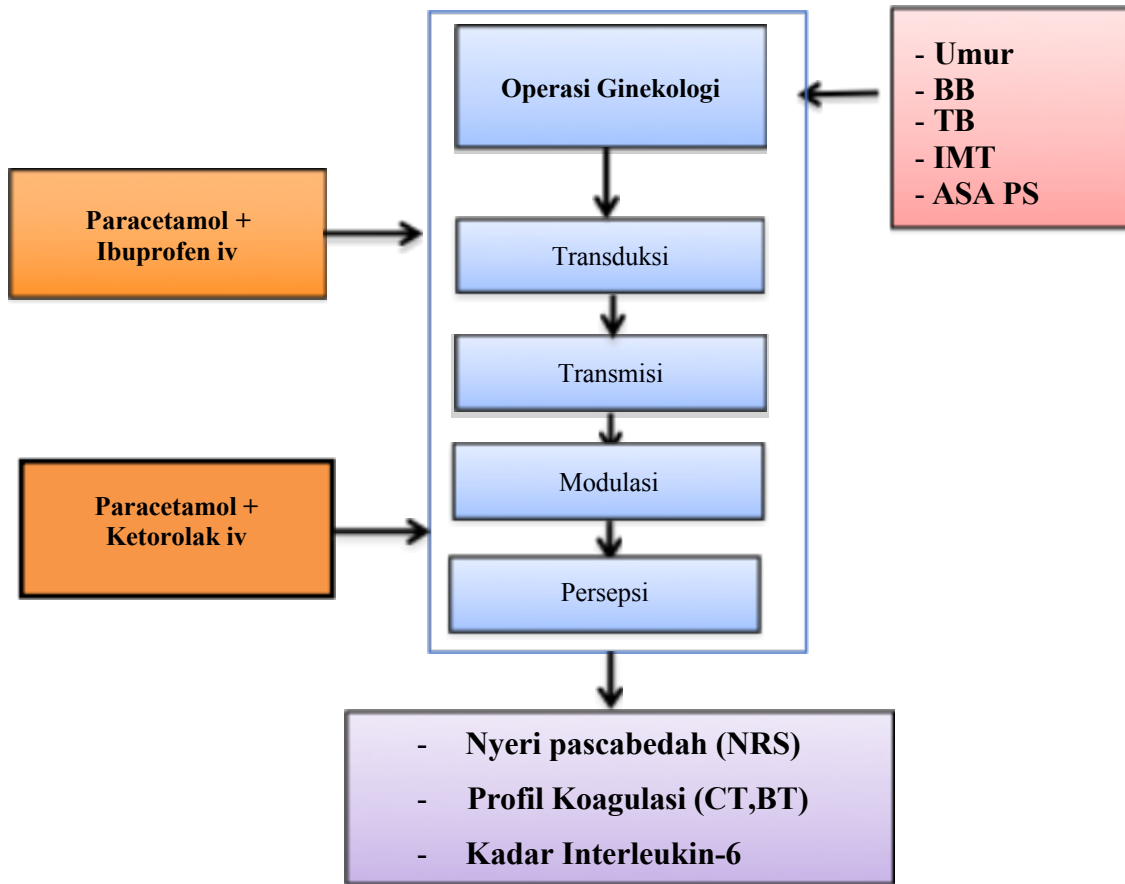
Sebuah penelitian pada tahun 2022 menunjukkan kadar IL-6 lebih rendah pada pasien yang mendapatkan ibuprofen 800 dibandingkan ibuprofen 400 mg yang menjalani operasi sectio caesaria. Penelitian lain menyatakan bahwa ibuprofen, prednisone dan betametason sama kuatnya dalam menurunkan nilai IL-6 bila dibandingkan dengan indometasin dan piroksikam. Penelitian yang membandingkan efek ketiga obat, yaitu diklofenak, ketorolak, dan tramadol, memiliki khasiat yang dapat menurunkan produksi IL-6 sebagai respons terhadap trauma bedah.¹⁴⁻¹⁶

1.14. Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka teori.

1.15. Kerangka Konsep



Keterangan:

Variabel bebas

Variabel kendali

Variabel antara

Variabel tergantung

Gambar 7. Kerangka konsep.