

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Analgetik**

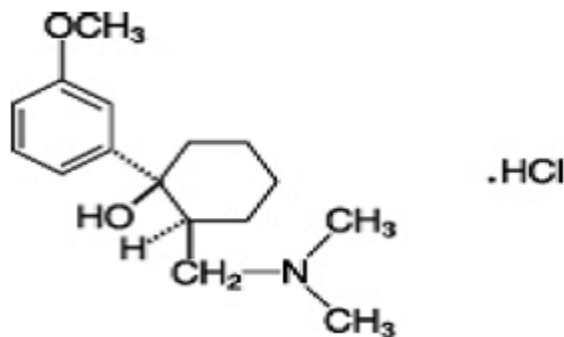
Analgetik adalah obat yang digunakan untuk meredakan rasa nyeri. Obat analgetik dibagi ke dalam dua kelompok, yaitu obat golongan opioid dan NSAID. Golongan Opioid bekerja pada sistem saraf pusat, sedangkan golongan NSAID bekerja di reseptor saraf perifer dan sistem saraf pusat.<sup>11</sup>

##### **2.1.1 Tramadol**

Tramadol merupakan analgetik yang bekerja di sentral yang memiliki afinitas sedang pada reseptor mu( $\mu$ ) dan afinitasnya lemah pada reseptor kappa dan delta opioid.<sup>13</sup> Obat golongan opioid sendiri telah banyak digunakan sebagai obat anti nyeri kronis dan nyeri non-maligna.<sup>14</sup>

Tramadol tergolong dalam opioid sintetik lemah, sehingga dapat berikatan dengan reseptor morfin pada tubuh manusia. Obat ini memiliki efektifitas yang sama dengan morfin atau miperidin walaupun reseptor tramadol berjumlah lebih sedikit.<sup>15</sup> Tramadol mengikat reseptor  $\mu$ -opiod, sehingga menyebabkan potensi kerja tramadol menjadi lebih rendah bila dibandingkan dengan morfin. Reseptor opioid akan diaktifkan oleh peptide endogen dan juga eksogen ligand. Reseptor-reseptor ini terdapat pada banyak organ, seperti thalamus, amygdala dan juga ganglia dorsalis.

Melalui pengikatan dengan neuron dopaminergik maka akan memodulasi terjadinya hiperkarbia, hipoksemia, miosis dan juga pengurangan motilitas pada saluran cerna.<sup>16</sup> Di hati, obat ini akan mengalami konversi menjadi *O-dysmetil tramadol*, yang merupakan metabolit aktif yang memiliki pontensi kerja yang lebih besar dibandingkan dengan tramadol. Obat ini dieksresi melalui ginjal.<sup>17</sup> Tramadol berwarna putih, pahit, berbentuk kristal dan tidak berbau.<sup>18</sup>



**Gambar 1.** Rumus Bangun Tramadol<sup>18</sup>

Tramadol dapat diberikan secara oral, i.m. atau i.v. dengan dosis 50-100 mg dan dapat diulang setiap 6-7 jam dengan dosis maksimal 400 mg per hari.<sup>19,20</sup> Kadar terapeutik dalam darah berkisar antara 100-300 ng/ml. Obat ini dapat melakukan penetrasi pada sawar darah dengan baik, sehingga konsentrasi tramadol dapat dihitung pada cairan serebrospinal.<sup>21</sup>

Tramadol 3mg/kg yang diberikan secara oral, i.m. atau i.v. efektif pada pengobatan nyeri sedang hingga berat. Penurunan yang nyata keadaan menggigil setelah operasi yang telah tercatat pada pasien yang ditangani dengan obat ini dan efek depresi pernafasan yang minimal merupakan keuntungan dari obat ini. Tramadol memperlambat pengosongan lambung, meskipun efeknya kecil dibandingkan dengan opioid lain.<sup>12</sup> Selain itu, tramadol juga dapat menyebabkan sensasi berputar, konstipasi, pusing, dan penurunan kesadaran. Penggunaan tramadol sebaiknya dihentikan bila didapatkan gejala seperti kejang, nadi lemah, dan kesulitan bernafas.<sup>22</sup>

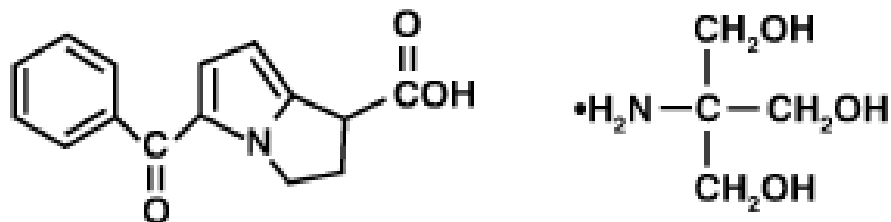
Dibandingkan dengan analgesik NSAID, Tramadol lebih aman untuk digunakan karena tidak memiliki efek yang serius terhadap pencernaan, sistem koagulasi, dan ginjal. Obat ini bermanfaat pada penanganan nyeri kronik karena obat ini tidak menyebabkan toleransi atau adiksi dan tidak berkaitan dengan toksisitas organ utama atau efek sedatif yang signifikan. Obat ini juga bermanfaat pada pasien yang mengalami intoleransi pada obat anti inflamasi non steroid. Kerugian tramadol antara lain interaksinya dengan antikoagulan kumadin dan kejadian kejang. Oleh karena itu pada pasien epilepsi, penggunaan tramadol sebaiknya dihindari. Selanjutnya efek samping tramadol yang paling sering terjadi adalah meningkatnya insidensi mual dan muntah pada pasien perioperatif. Ondansetron dapat mengganggu

komponen analgesik pada tramadol karena efek pada reuptake dan pelepasan 5-*hydroxytryptamine*.<sup>17</sup>

### 2.1.2 Ketorolak

Ketorolak merupakan salah satu obat analgetik dari golongan NSAID yang merupakan suatu grup yang terdiri dari berbagai struktur kimia yang memiliki potensi sebagai antiinflamasi, antipiretik dan analgetik. Obat dengan golongan jenis ini bekerja melalui jalur siklooksigenase yang berdampak pada terjadinya pencegahan sensitisasi nosiseptor perifer karena terjadinya hambatan biosintesis prostaglandin.<sup>12</sup>

Ketorolak dapat diberikan secara oral, intramuskular atau intravena. Pemberian secara intratekal dan epidural tidak dianjurkan. Obat ini memiliki potensi yang besar dalam menanggulangi nyeri berat akut, namun memiliki aktifitas anti inflamasi yang sedang bila diberikan secara intra muscular dan intra vena. Ketorolak dapat diberikan sebagai analgesik pasca operatif atau sebagai kombinasi bersama opioid.<sup>12</sup>



Gambar 2. Rumus Bangun Ketorolak.<sup>23</sup>

Cara kerja ketorolak adalah dengan cara menghambat sintesis prostaglandin secara reversibel di perifer tanpa mengganggu reseptor opioid pada sistem pusat. Ketorolak akan menghambat nyeri dan reaksi inflamasi, sehingga akan mempercepat proses penyembuhan luka. Obat ini juga memiliki potensi untuk menghambat produksi tromboksan platelet dan agregasi platelet. Ketorolak secara kompetitif menghambat kedua isoenzim COX, COX-1 dan COX-2 dengan potensi yang berbeda, untuk menghasilkan efek farmakologis antiinflamasi, analgesi, dan antipiretik.<sup>24,25</sup> Sama seperti NSAID lain, obat ini tidak dianjurkan diberikan untuk wanita hamil, menghilangkan nyeri persalinan wanita sedang menyusui, usia lanjut, anak usia kurang dari 4 tahun, gangguan perdarahan dan bedah tosilektomi.<sup>13</sup>

Keuntungan dari penggunaan analgesik ketorolak adalah obat ini tidak menyebabkan depresi ventilasi atau kardiovaskular. Selain itu, ketorolak hanya memiliki sedikit atau tidak ada efek pada dinamika saluran empedu, menjadikan obat ini lebih berguna sebagai analgesik pada pasien spasme gangguan empedu.<sup>12</sup>

Sifat analgetik ketorolak setara dengan opioid, yaitu 30 mg ketorolak yang sama dengan 12 mg morfin atau 100 mg petidin.<sup>13</sup> Sifat antipiretik pada ketorolak tergolong rendah. Penggunaan secara oral tidak terlalu bermanfaat pada nyeri akut pasca operasi terutama dengan dosis maksimal sebesar 30 mg/hari.<sup>26</sup> Waktu paruh pada orang yang masih muda sekitar 3,5 – 9,2 jam, dengan ekskresi lewat ginjal

sekitar 91,4% sedangkan lewat empedu 6,1%. Pemberian dosis ketorolak yang dianjurkan adalah 3-4 kali/hari dengan dosis maksimal im/iv tidak lebih dari 120 mg/hari.<sup>13</sup>

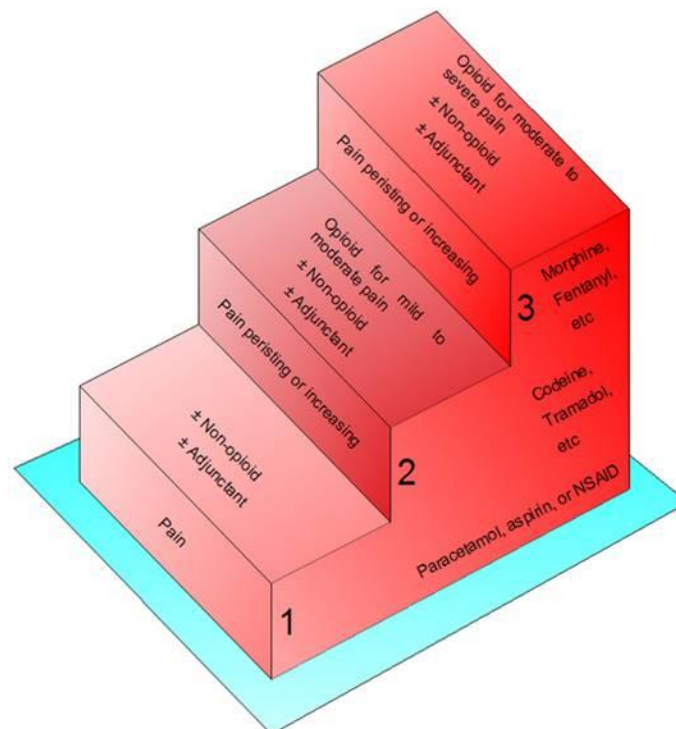
## 2.2 Nyeri

Menurut *International Association for the Study of Pain* (IASP), nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan, baik aktual maupun potensial yang digambarkan dalam bentuk urusan tersebut. Definisi nyeri tersebut menjelaskan konsep bahwa nyeri adalah produk kerusakan struktural, bukan saja respon sensorik daei suatu proses nosisepsi, harus dipercaya seperti yang dinyatakan pendertita, tetapi juga merupakan respon emosional yang disadari atas pengalaman termasuk pengalaman nyeri sebelumnya.<sup>12</sup>

Persepsi nyeri menjadi sangat subjektif tergantung kondisi emosi dan pengalaman emosional sebelumnya. Toleransi terhadap nyeri meningkat bersama pengertian, simpati, persaudaraan, alih pengertian, pemberiian analgesi, ansiolitik, antidepresan, dan pengurangan gejala. Sedangkan toleransi menurun pada keadaan marah, cemas, kebosanan, kelelahan, depresi, penolakan sosial, isolasi mental, dan keadaan yang tidak menyenangkan. Plastisitas saraf sentral maupun perifer menjadi dasar pengetahuan nyeri patologik atau yang diidentikan sebagai nyeri kronik. Nyeri pasca operasi memicu respon stress yaitu respon neuro endokrin yang berpengaruh

pada mortalitas dan berbagai morbiditas pascaoperasi. Nyeri operasi bersifat *self limiting* (tidak lebih dari 7 hari).<sup>12</sup>

Nyeri hebat memicu kejadian nyeri kronik di kemudian hari, penyebab penting respon stress dan alasan humanitas maka nyeri operasi harus ditanggulangi berbeda dengan nyeri kronik berdasarkan *three step analgetic ladder* WHO. Nyeri operasi umumnya berlangsung 24 jam. Prinsip terapi nyeri akut adalah *descending the ladder*.<sup>12</sup>



**Gambar 3.** *Three Step Analgetic Ladder*<sup>27</sup>

Besarnya persepsi nyeri dan sensasi lain bergantung pada stimulasi dari reseptor perifer yang diikuti dengan transmisi impuls oleh saraf sensorik melalui medula spinalis dan otak, kemudian menuju thalamus dan korteks. Persepsi nyeri dipengaruhi oleh banyak faktor, diantaranya aktivitas saraf dan perubahan intensitas stimulus. Sebagai contoh pada tangan yang di rendam pada air hangat, respon nyeri akan dipersepsikan dalam jangka waktu yang lebih lama jika dibandingkan dengan memasukkan tangan secara langsung pada air panas. Hal ini merefleksikan besarnya frekuensi impuls yang melalui saraf sensorik.<sup>28</sup>

### **Patofisiologi Nyeri**

Tahap terjadinya nyeri adalah sebagai berikut :

#### a. Transduksi

Proses inflamasi akan menyebabkan teraktifasinya reseptor nyeri akibat proses kimiawi. Sensitisasi perifer dapat mengakibatkan keadaan meningkatnya ambang nyeri pada seseorang. Apabila pada rangsangan yang lemah terasa nyeri maka keadaan ini disebut dengan Allodinia. Sedangkan apabila pada rangsangan yang kuat terasa sangat nyeri, maka disebut dengan hiperalgesia. Proses transduksi dihambat oleh obat non steroid anti inflamasi.<sup>8</sup>

#### b. Transmisi

Proses penyaluran impuls saraf sensorik dilakukan oleh serabut A delta bermielin dan serabut C tak bermielin. Impuls ini akan dilanjutkan menuju traktus



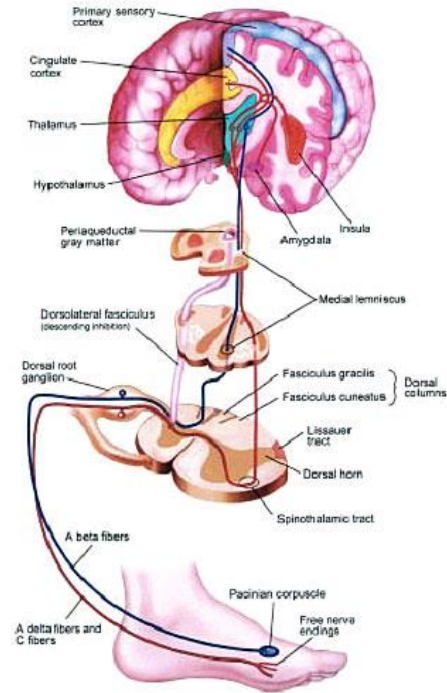
spinothalamikus, sebelum akhirnya disalurkan menuju area somatik primer di korteks serebri. Proses transmisi dapat dihambat oleh anestetik lokal di perifer maupun sentral.<sup>8</sup>

c. Modulasi

Pada tahap ini impuls akan mengalami fase penyaringan intensitas di medula spinalis sebelum dilanjutkan ke korteks serebri. Modulator penghambat nyeri di medula spinalis terdiri dari analgetik endogen seperti endorfin, sistem inhibisi sentral serotonin dan noradrenalin, dan aktifitas serabut A beta.<sup>8</sup>

d. Persepsi

Proses ini merupakan tahap akhir dari semua proses yang sudah disebutkan diatas. Pada tahap ini akan dihasilkan suatu persepsi nyeri secara subjektif.<sup>8</sup>



**Gambar 4.** Jalur Modulasi Nyeri.<sup>29</sup>

### 2.3 Reaksi Inflamasi

Respon Inflamasi merupakan tahap pertama penyembuhan luka, sebelum melalui tahap proliferasi dan remodelling. Pada tahap ini terjadi respon baik berupa respon vaskular maupun selular yang diperantarai oleh mediator kimia. Luka yang mengenai hingga kedalaman subkutis akan menyebabkan respon inflamasi pada jaringan ikat bervaskularisasi. Jaringan yang mengalami inflamasi memiliki ciri-ciri seperti kemerahan (*rubor*), suhu meningkat (*calor*), nyeri (*dolor*) dan mampu

mengakibatkan disfungsi organ yang bersangkutan (*functio laesa*).<sup>30</sup> Reaksi inflamasi berlangsung selama 2-5 hari dan terdiri dari proses hemostasis dan inflamasi. Pada proses hemostasis akan terjadi vasokonstriksi pembuluh darah, pelepasan platelet, dan pembentukan sumbatan oleh trombloplastin. Sedangkan pada proses inflamasi akan terjadi vasodilatasi dan pelepasan makrofag yang memicu terjadinya fagositosis.<sup>31</sup>

Pada jaringan tubuh yang luka, pembuluh darah akan segera mengalami vasokonstriksi, untuk menghentikan perdarahan. Kemudian platelet akan teragregasi dan membentuk suatu sumbatan untuk mempertahankan kondisi homeostatik. Faktor koagulasi dan komplemen kaskade akan terinisiasi. Faktor intrinsik dan ekstrinsik akan mengaktifasi prothrombin dan thrombin, dimana akan terjadi konversi fibrinogen menjadi benang fibrin yang kemudian akan terpolimerisasi menjadi sumbatan yang stabil.<sup>32,33</sup>

Saat thrombus terbentuk, hemostasis pada luka akan tercapai. Platelet yang telah teragregasi akan mengalami degranulasi, mengeluarkan kemotraktan untuk sel inflamasi, mengaktifasi faktor faktor untuk fibroblas lokal dan sel endotel, serta mengakibatkan vasokonstriksi. Adesi dari platelet dipengaruhi oleh reseptor integrin, seperti GPIIb/IIIa.<sup>30</sup>

Dalam beberapa menit, proses penyembuhan luka akan terinisiasi. Setelah pembuluh darah mengalami vasokonstriksi, pembuluh darah lokal akan mengalami dilatasi sekunder yang diakibatkan oleh efek dari proses koagulasi dan kaskade

komplemen. Bradikinin merupakan vasodilatator poten dan salah satu faktor permeabilitas vaskuler yang dibentuk oleh aktivasi faktor hageman pada kaskade koagulasi.<sup>32</sup>

Sel darah putih akan dilepaskan dan protein plasma akan memasuki jaringan yang luka. Neutrofil akan menginfiltrasi debris, bakteri, dan jaringan lain. Aktivasi komplemen pada pembunuhan bakteri melalui proses opsonisasi. Neutrofil ini memegang peranan untuk mensterilisasi jaringan yang luka.<sup>32</sup>

Hasil akhir terbaik yang diharapkan dari proses inflamasi akut adalah resolusi total dengan regenerasi sel-sel asli dan pemulihan ke keadaan normal. Resolusi ditandai dengan adanya netralisasi dari mediator kimiawi, permeabilitas vaskular normal, dan diakhirinya hilangnya cairan dan protein di daerah edema, leukosit, partikel asing dan jaringan nekrosis di daerah inflamasi.<sup>34</sup>

#### **2.4 Kortisol**

Kortisol atau yang juga dikenal dengan hidrocortisol, adalah hormon glukokortikoid utama pada manusia. Hormon ini diproduksi di zona fasikulata dari korteks adrenal. Di dalam darah hormon kortisol diikat oleh protein plasma spesifik yang disebut dengan transcortin. Hormon ini mempengaruhi tubuh melalui beberapa aksi, antara lain :

a. Katabolisme Protein

Glukokortikoid meningkatkan katabolisme protein, terutama jaringan otot. Selain itu hormon ini juga akan memicu pelepasan asam amino menuju aliran darah, sehingga menyebabkan peningkatan konsentrasi asam amino dalam darah. Asam amino tersebut akan digunakan tubuh untuk sintesis protein yang baru atau untuk memproduksi ATP.<sup>35</sup>

b. Pembentukan Glukosa

Hormon kortisol, akan memicu terjadinya proses glukoneogenesis. Dimana akan terbentuk glukosa dari hasil biokimiawi oleh asam lemak dan juga asam amino.<sup>35</sup>

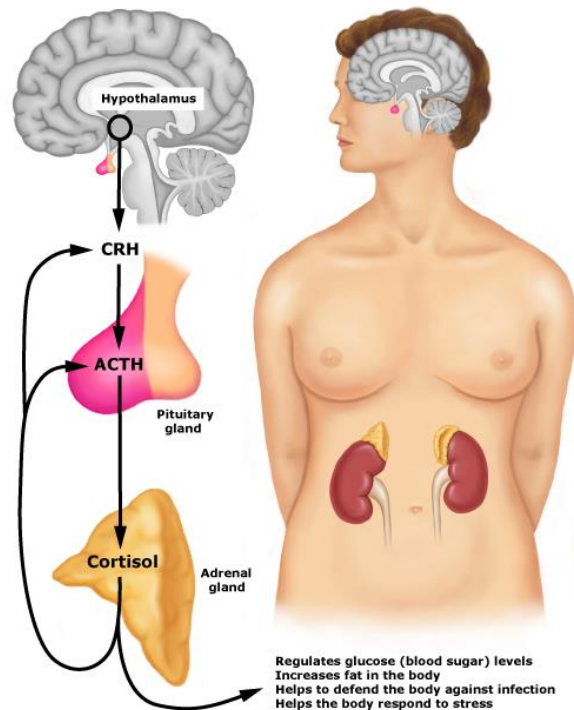
c. Efek Anti-inflamasi

Glukokortikoid menghambat sel darah putih untuk bekerja pada respon inflamasi. Penggunaan efek ini sering digunakan untuk terapi pada pasien rheumatoid arthritis.<sup>35</sup>

d. Depresi sistem imun

Pada kadar yang tinggi, hormon kortisol dapat menekan sistem imun pada manusia. Efek ini sering dimanfaatkan bagi pasien transplantasi organ untuk mengurangi penolakan dari sistem imun.<sup>36</sup>

Kortisol berperan penting pada adaptasi terhadap stress. Pada keadaan stress, produksi kortisol akan dipicu sehingga kadar kortisol dalam darah akan meningkat. Peningkatan kadar kortisol ini tergantung dari tingkat stress yang dialami. Stress dapat disebabkan oleh banyak hal, agen yang menginduksi terjadinya stress ini disebut dengan stressor. Terdapat beberapa macam stressor yang dapat menginduksi stress, antara lain fisik, kimia, fisiologis, emosi, dan sosial. Stressor fisik dapat berupa trauma, pembedahan, ataupun temperatur yang sangat tinggi atau sangat rendah. Stressor kimia dapat berupa pengurangan kadar oksigen dalam darah ataupun ketidakseimbangan asam-basa tubuh. Stressor fisiologis dapat dikarenakan latihan fisik yang berlebihan, syok hemoragik ataupun akibat nyeri. Pada stressor emosional kerap dijumpai pada keadaan kesedihan yang mendalam, ketakutan, ataupun pada keadaan cemas. Sedangkan pada stressor sosial, dapat berupa gaya hidup ataupun konflik sosial.<sup>37,38</sup>

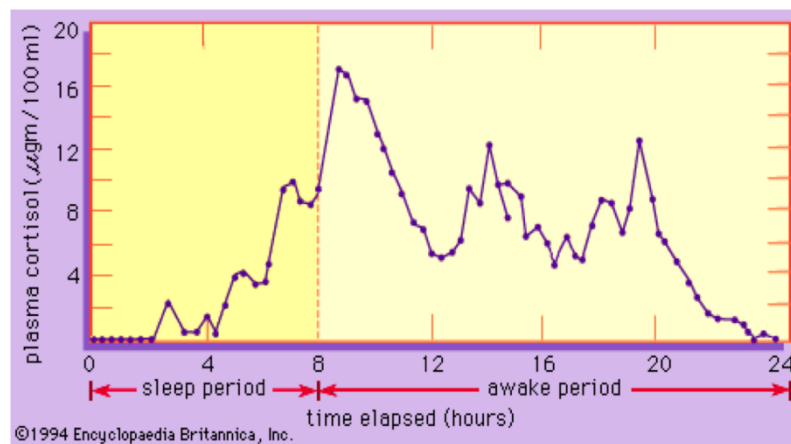


**Gambar 5.** Regulasi Kortisol.<sup>39</sup>

Pada keadaan stress, seperti trauma, hipotalamus dan pituitari anterior akan merespon feedback negatif yang diakibatkan dari proses stress tersebut. Kadar kortisol yang rendah akan menstimulasi sel neurosekretori di hipotalamus untuk menghasilkan *corticotropin-releasing hormone* (CRH). Vena porta hipofise membawa CRH ke pituitary anterior, dimana disini akan terjadi stimulasi pelepasan *adrenocorticotropic hormon* (ACTH). ACTH ini akan merangsang korteks adrenal untuk mensekresi kortisol, sehingga kadar kortisol darah akan meningkat. Kortisol

dikeluarkan untuk menginduksi suatu rangkaian efek metabolisme yang akan langsung mengurangi sifat perusakan dari keadaan stress.<sup>37,40</sup>

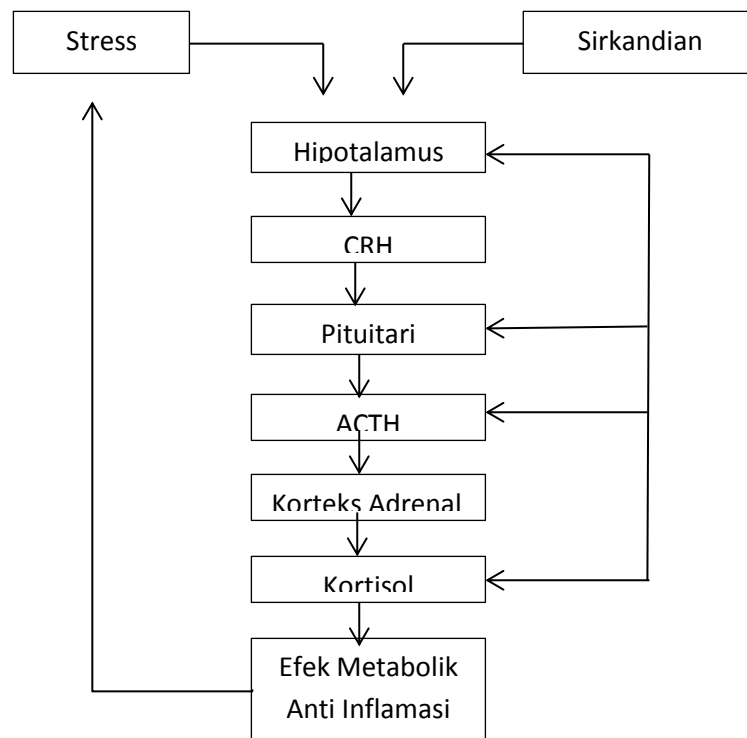
Kadar kortisol plasma dalam tubuh juga dipengaruhi irama sirkadian atau disebut juga ritme diurnal. Konsentrasi kortisol plasma tertinggi terjadi pada pagi hari ketika bangun antara pukul 6.00 -8.00. Sedangkan konsentrasi kortisol plasma terendah terjadi pada waktu malam hari, sebelum tidur yaitu sekitar pukul 23.00.<sup>41</sup> Nilai normal kadar kortisol plasma berbeda-beda tergantung dengan spesimen yang digunakan, pada spesimen urin nilai normal kortisol adalah 20-90 mcg/hari, pada serum darah pagi hari 4-22 mcg/hari sedangkan serum darah sore hari 3-17 mcg/hari.<sup>39</sup>



**Gambar 6.** Grafik konsentrasi kortisol plasma.<sup>39</sup>



Pada keadaan normal kadar kortisol dalam tubuh sekitar  $400 \text{ nmol litre}^{-1}$ , pada keadaan stress konsentrasinya akan meningkat hingga lebih dari  $1500 \text{ nmol litre}^{-1}$ , tergantung dari berat-ringannya stress akibat trauma. Peningkatan kadar kortisol ini dapat dimodifikasi dengan intervensi obat-obat anestetik.<sup>4</sup>



**Gambar 7.** Mekanisme Pengaturan Kortisol.<sup>9</sup>

Peningkatan kadar kortisol ini bertujuan untuk memicu produksi glukosa. Glukosa yang akan terbentuk ini pada akhirnya akan digunakan untuk meningkatkan suplai glukosa darah ke otak untuk mencegah terjadinya malnutrisi pada organ

vital. Kortisol akan menginduksi proteolisis pada otot rangka sehingga akan menyebabkan lepasnya laktat ke dalam darah.<sup>1</sup>

## **2.5 Insisi**

Insisi merupakan tindakan bedah yang dilakukan pada kulit dan jaringan subkutikuler. Tindakan ini dilakukan untuk menghasilkan luka derajat ringan hingga sedang dengan menggunakan pisau tajam. Tujuan dari insisi adalah untuk menunjukkan jaringan dalam tubuh, tulang, ataupun organ. Dalam melakukan insisi, derajat luka yang akan dihasilkan tergantung dari lebar dan kedalaman dari penyayatan. Insisi terbuka banyak digunakan dalam dunia pembedahan. Teknik insisi terbaru, seperti laparoskopi, mampu meminimalisir luka invasif dimana luka yang dihasilkan kecil namun cukup muat untuk dimasuki instrumen pembedahan ke dalam tubuh. Walaupun insisi tergolong tindakan bedah, tindakan ini berbeda dengan pembedahan pada umumnya dimana insisi biasa dilakukan di kulit luar, memiliki potensi komplikasi yang kecil, proses penyembuhan yang cepat, serta jaringan parut yang sedikit.<sup>42</sup> Insisi tergolong tindakan yang dapat menyebabkan trauma atau stress pada pasien. Stress yang disebabkan ini dapat merangsang sistem HPA aksis untuk meregulasi pelepasan kadar kortisol, sehingga dapat menyebabkan peningkatan kadar kortisol pada darah.<sup>43</sup>

## 2.6 Pengaruh Pemberian Analgesik Terhadap Kadar Kortisol

Pemberian obat-obat anestesi, terutama obat analgesik telah lama diketahui dapat menurunkan kadar kortisol darah. Obat analgesik golongan opioid mampu menekan kerja dari hipotalamus dan pituitari, sehingga produksi hormon terhambat. Obat analgesik mampu menghambat pelepasan dari kortikotropin dan kortisol, walaupun respon dari peningkatan ACTH masih ada.<sup>4</sup>

Pada pembedahan jantung, pemberian dosis besar morfin dapat memblokir sekresi growth hormon dan menghambat pelepasan hormon kortisol sampai onset dari *cardiopulmonary bypass* (CBP). Beberapa obat golongan opioid seperti, fentanil, dan alfentamil mampu menekan sekresi hormon pituitari sampai CBP. Setelah onset dari CBP, potensi kerja obat opioid tidak akan mampu bekerja secara maksimal lagi.<sup>4</sup>

Pada pemberian analgesik regional secara epidural, terbukti mampu mencegah respon endokrin dan metabolik terhadap pembedahan di pelvis dan ekstremitas bawah.. Pemberian analgesik secara epidural baik afferen, stimulus dari luka operasi hingga sistem saraf pusat dan aksis hipotalamus-pituitary, dan eferen jalur saraf menuju adrenal diblok. Sehingga menyebabkan respon glikemik dan adrenokortikal tidak bekerja.<sup>4</sup> Pemberian analgesik golongan opioid juga terbukti efektif dalam mengatasi nyeri akibat neuropati. Penekanan nyeri ini akan menghambat pelepasan kortisol.<sup>44</sup>