

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Nyeri**

##### **2.1.1 Definisi nyeri**

Menurut *International Association for Study of Pain (IASP)*, nyeri adalah pengalaman perasaan emosional yang tidak menyenangkan akibat terjadinya kerusakan aktual maupun potensial, atau menggambarkan kondisi terjadinya kerusakan. Nyeri digolongkan ke dalam tanda vital ke 5, dapat memberikan perubahan fisiologi, ekonomi, sosial, dan emosional yang berkepanjangan sehingga perlu dikelola secara baik.<sup>6</sup>

Nyeri dapat mengenai semua orang, tanpa memandang jenis kelamin, umur, ras, status sosial, dan pekerjaan. Tipe nyeri yang digunakan secara luas adalah nosiseptif, inflamasi, neuropatik, dan fungsional. Saat ini mulai jelas mekanisme neurobiologi yang mendasari berbagai tipe nyeri tersebut. Tipe nyeri yang berbeda memiliki faktor etiologik yang berbeda pula. Saat ini pendekatan terapi nyeri telah bergeser dari pendekatan terapi yang bersifat empirik menjadi pendekatan terapi yang didasarkan pada mekanisme nyeri.<sup>17</sup>

Nyeri tidaklah selalu berhubungan dengan derajat kerusakan jaringan yang dijumpai. Nyeri bersifat individual yang dipengaruhi oleh genetik, latar belakang

kultural, umur dan jenis kelamin. Anak belum bisa mengungkapkan nyeri sedangkan orang dewasa mengungkapkan nyeri jika sudah patologis dan mengalami kerusakan fungsi. Jenis kelamin tidak mempunyai perbedaan yang signifikan, namun penelitian yang dilakukan oleh Burn mempelajari bahwa kebutuhan narkotik pascaoperasi pada wanita lebih banyak dibandingkan dengan pria. Pengalaman masa lalu dengan nyeri juga memberikan pengaruh terhadap nyeri. Individu yang lebih berpengalaman dengan nyeri yang dialaminya, makin takut individu tersebut terhadap peristiwa yang akan diakibatkan.<sup>14</sup>

### **2.1.2 Mekanisme nyeri**

Nyeri adalah sensasi tidak menyenangkan sebagai respon dari luka baik secara fisik maupun fisiologi. Respon nyeri di transmisikan dari sistem saraf perifer ke sistem saraf pusat dan diatur dari pusat yang lebih tinggi.<sup>15</sup>

Umumnya nyeri dapat dibagi menjadi dua bagian besar yaitu nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik. Nyeri nosiseptif merupakan nyeri yang disebabkan oleh kerusakan jaringan, proses penyakit ataupun fungsi abnormal dari otot atau organ dalam. Sistem ini berjalan mulai dari perifer melalui spinalis, batang otak, talamus, dan korteks serebri. Pencegahan terhadap terjadinya kerusakan jaringan

mengharuskan setiap individu untuk belajar mengenali stimulus-stimulus tertentu yang berbahaya dan harus dihindari.<sup>14</sup>

Kata nosisepsi berasal dari kata “*noci*” dari bahasa Latin yang artinya *harm* atau *injury* dalam bahasa Inggris atau luka atau trauma. Kata ini digunakan untuk menggambarkan respon neural hanya pada traumatik atau stimulus noksius. Nyeri nosiseptif disebabkan oleh aktivasi ataupun sensitisasi dari nosiseptor perifer, reseptor khusus yang mentransduksi stimulus noksius.<sup>14</sup>

Nyeri nosiseptif terdiri dari empat rangkaian proses yang terlibat yaitu, transduksi, transmisi, modulasi dan persepsi. Proses tersebut merupakan proses yang sangat rumit. Tahap pertama yang terjadi ialah transduksi. Transduksi merupakan konversi stimulus noksius termal, mekanik, atau kimia menjadi aktivitas listrik pada akhiran serabut sensorik nosiseptif. Proses ini diperantarai oleh reseptor *ion channel* yang spesifik.<sup>13</sup>

Konduksi merupakan perjalanan aksi potensial dari akhiran saraf perifer ke sepanjang akson menuju akhiran nosiseptor di sistem saraf pusat. Kerusakan jaringan menyebabkan pelepasan mediator kimia, seperti prostaglandin, bradikinin, serotonin, substansi P, dan histamin. Mediator-mediator ini kemudian mengaktifkan nosiseptor, sehingga terjadilah proses yang disebut transduksi. Pertukaran ion natrium dan kalium terjadi pada membran sel sehingga mengakibatkan potensial aksi dan terjadinya impuls nyeri.<sup>3</sup>

Tahap kedua yaitu proses transmisi. Transmisi merupakan bentuk transfer sinaptik dari satu neuron ke neuron lainnya. Potensial aksi dari tempat cedera

bergerak dari sepanjang serabut saraf afferen ke nosiseptor di medulla spinalis. Pelepasan substansi P dan neurotransmitter lainnya membawa potensial aksi melewati celah ke kornu dorsalis pada medulla spinalis, kemudian naik sebagai traktus spinotalamikus ke thalamus dan otak tengah. Proses yang terjadi setelah potensial aksi melewati thalamus yaitu serabut saraf mengirim pesan nosisepsi ke korteks somatosensori, lobus parietal, lobus frontal, dan sistem limbik setelah melewati thalamus, dimana proses nosiseptif ketiga terjadi.<sup>13,16</sup>

Proses akhir nosiseptif yakni modulasi merupakan hasil dari aktivasi otak tengah. Beberapa neuron dari daerah tersebut memiliki berbagai neurotransmitter, yaitu endorfin, enkephalins, serotonin (5-HT), dan dinorfin, turun ke daerah-daerah dalam sistem saraf pusat yang lebih rendah. Neuron ini merangsang pelepasan neurotransmitter tambahan, yang pada akhirnya memicu pelepasan opioid endogen dan menghambat transmisi impuls nyeri di kornu dorsal.<sup>16</sup>

Proses persepsi melibatkan kedua komponen sensorik dan affektif nyeri. Penelitian klinis dalam beberapa tahun terakhir telah menghasilkan pemahaman yang lebih besar mengenai sistem limbik di daerah gyrus cingula anterior dan perannya dalam respon emosional terhadap rasa sakit.<sup>16</sup>

Perjalanan nyeri merupakan lalu lintas dua arah, yaitu jalur asenden dan desenden. Efek inhibisi dicapai melalui arah desenden yang menjangkau dari otak sadar sampai kegerbang otak setengah sadar dan medulla spinalis. Kornu dorsalis pada medulla spinalis merupakan zona mayor yang menerima akson aferen primer

(nosiseptor) yang mengirim informasi dari reseptor sensorik pada kulit, visceral, sendi, dan otot pada tungkai dan lengan ke sistem saraf sentral. Kornea dorsalis juga menerima input dari akson yang turun dari berbagai area di otak.<sup>17</sup>

### **2.1.3 Klasifikasi nyeri**

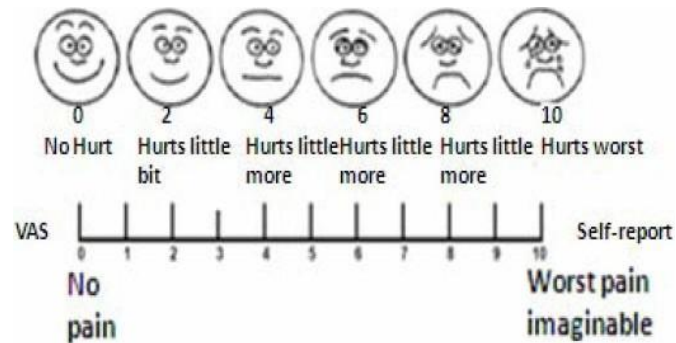
Berdasarkan waktu durasi nyeri dibedakan menjadi nyeri akut dan nyeri kronik. Nyeri akut berlangsung dalam waktu kurang dari 3 bulan secara mendadak akibat trauma atau inflamasi, dan tanda respon simpatis. Nyeri kronik apabila nyeri lebih dari 3 bulan, hilang timbul atau terus menerus dan merepukan tanda respon parasimpatis.<sup>6</sup>

Menurut etiologinya dibagi ke dalam nyeri nosiseptik serta nyeri neuropatik. Nyeri nosiseptik ialah nyeri yang ditimbulkan oleh mediator nyeri, seperti pada pasca trauma-operasi dan luka bakar. Nyeri neuropatik yaitu nyeri yang ditimbulkan oleh rangsang kerusakan saraf atau disfungsi saraf seperti pada diabetes mellitus dan herpes zoster.<sup>6</sup>

Menurut lokasinya nyeri dibagi menjadi 6 tipe. Nyeri superfisial yaitu nyeri pada kulit, nyeri pada subkutan, bersifat tajam, serta nyeri terlokasi. Nyeri visceral yakni nyeri yang berasal dari organ internal atau organ pembungkusnya, seperti nyeri kolik gastrointestinal dan kolik ureter. Nyeri alih adalah nyeri masukan dari organ

dalam pada tingkat spinal disalah artikan oleh penderita sebagai masukan dari daerah kulit pada segmen spinal yang sama. Nyeri proyeksi misalnya pada herpes zoster, kerusakan saraf menyebabkan nyeri yang dialihkan ke sepanjang bagian tubuh yang diinervasi oleh saraf yang rusak tersebut. Nyeri phantom yaitu persepsi dihubungkan dengan bagian tubuh yang hilang seperti pada amputasi ekstremitas.<sup>6</sup>

Berdasarkan intensitas nyeri dibagi menjadi skala visual analog score : 1-8 dan skala wajah Wong Baker menjadi tanpa nyeri, nyeri ringan, sedang, berat, dan tak tertahankan.<sup>6</sup> Pengukuran nyeri unidimensional dapat menggunakan beberapa skala. Cara yang paling mudah yaitu menggunakan *Visual Analog Scale* (VAS). VAS merupakan skala berupa suatu garis lurus yang panjangnya biasanya 10 cm (atau 100 mm), dengan penggambaran verbal pada masing-masing ujungnya, seperti angka 0 (tanpa nyeri) sampai angka 100 (nyeri terberat). Nilai VAS 0 - 4 mm = tidak nyeri, 5-44 mm = nyeri ringan, 45-74 mm = nyeri sedang, dan 75-100 mm = nyeri berat.<sup>18</sup> Penilaian tersebut dilakukan sendiri oleh pasien. Pasien dengan penglihatan terganggu, anak-anak, serta orang dewasa dengan kognitif yang terganggu tidak dapat menggunakan skala ini.<sup>19</sup>



**Gambar 1.** Visual analog scale <sup>19</sup>

## 2.2 Kraniotomi

### 2.2.1 Definisi kraniotomi

Setiap tindakan bedah dengan cara membuka sebagian tulang tengkorak (kranium) untuk dapat mengakses struktur intracranial disebut kraniotomi.<sup>2</sup> Kraniotomi berarti membuat lubang (-otomi) pada tulang kranium.<sup>4</sup>

Kraniotomi paling sering dilakukan untuk mengambil tumor otak, menghilangkan hematoma, mengontrol perdarahan dari pembuluh darah yang ruptur (*aneurysma cerebri*), memperbaiki malformasi arteriovena (hubungan abnormal pembuluh darah), mengeluarkan abses serebri, menurunkan tekanan intrakranial, melakukan biopsi ataupun untuk menginspeksi otak merupakan tujuan lain dari kraniotomi.<sup>4</sup> Tindakan bedah tersebut dilakukan untuk menghilangkan gejala atau manifestasi tersebut yang tidak mungkin diatasi dengan obat-obatan biasa.

### **2.2.2 Nyeri pasca kraniotomi**

Kraniotomi biasanya dianggap hanya menimbulkan sedikit nyeri dibandingkan operasi-operasi lainnya, namun pendapat tersebut telah berubah. Penelitian yang dilakukan oleh De Benedettis *et al*, memperlihatkan bahwa nyeri pasca kraniotomi lebih sering terjadi dari yang diperkirakan sebelumnya yaitu mencapai 60%. Dua pertiga dari pasien mengalami nyeri sedang hingga berat. Nyeri lebih sering timbul pada 48 jam pertama setelah operasi, tetapi 32% pasien masih mengalami nyeri setelah periode awal ini.<sup>20</sup>

### **2.2.3 Patogenesis nyeri pasca kraniotomi**

Kebanyakan pasien pasca kraniotomi menggambarkan bahwa nyeri terutama di superfisial serta menunjukkan bahwa sifatnya lebih pada nyeri somatik daripada nyeri viseral. Otot perikranial dan jaringan lunak disekitarnya diperkirakan sebagai asal timbulnya nyeri tersebut. Nyeri yang lebih tinggi dapat terjadi apabila dilakukan insisi operasi di daerah suboksipital dan subtemporal. Hal ini terjadi karena kerusakan pada beberapa jaringan otot yang terdapat di daerah tersebut, seperti otot temporalis, otot splenium capitis dan otot cervicis. Adanya luka insisi operasi dan reflex otot di bawah kulit kepala menyebabkan terjadinya nyeri yang bersifat nosiseptif. Nyeri kemungkinan bukan berasal dari jaringan otak di bawahnya.<sup>20</sup>



Nyeri timbul karena adanya transmisi dari reseptor somatik untuk kemudian di persepsikan di otak. Tingkat nyeri yang dipersepsi di otak sebanding dengan tingkat trauma yang terjadi. Proses yang terjadi berlangsung lebih kompleks seperti yang telah ditunjukkan dalam penelitian terbaru. Proses sensitisasi akibat adanya stimulan nyeri yang turut berperan dalam persepsi nyeri di otak juga telah dibuktikan dalam penelitian eksperimental serta bukti klinis yang ada. Proses lain yaitu perluasan daerah reseptif di neuron sistem saraf pusat atau disebut juga dengan *wind up* terjadi setelah terjadinya sensitisasi.<sup>21</sup>

*Wind up* adalah peningkatan eksitabilitas dari neuron pada medulla spinalis yang dibangkitkan oleh adanya stimulasi elektrik pada serabut C aferen. Reseptor glutamat (NMDA) dan takikinin NK1 berperan dalam terjadinya *wind up*. Nyeri persisten atau hiperalgesia akan terjadi akibat *wind up* walaupun input dari jaringan yang mengalami trauma telah terblokir. Eksitabilitas neuron pada medulla spinalis dapat dikurangi dengan pemberian obat tertentu seperti morfin dan obat antiinflamasi nonsteroid.<sup>21</sup>

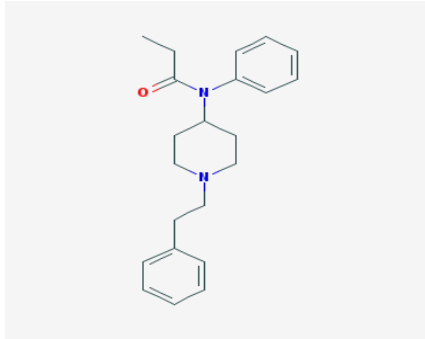
Wall di tahun 1988 mengusulkan sebuah konsep yang disebut analgesi pre emptif. Nyeri pasca operasi atau nyeri berat dikatakan dapat menyebabkan peningkatan nosisepsi dan berperan sebagai tanda timbulnya nyeri kronik. Manajemen nyeri akut pasca operasi sangat penting untuk dilakukan sehingga diharapkan dapat mencegah penderitaan pasien serta menurunkan kejadian nyeri kronik.<sup>21</sup>

Tahun 1995, 97 % menggunakan kodein fosfat sebagai analgesik pada pasien pasca operasi kraniotomi, meskipun sebagian dari mereka berpikir bahwa anestesi tersebut tidak adekuat. Efek samping yang ditakutkan dapat terjadi yaitu depresi sistem respirasi dan sedasi sehingga 3 % peneliti memilih untuk menggunakan opioid lain. Penggunaan modalitas kombinasi sebagai pereda nyeri mulai dilakukan seperti, anestesi lokal infiltrasi, obat anti inflamasi nonsteroid dan opioid sebagai kontrol analgesi.<sup>21</sup>

Penggunaan obat anti inflamasi non steroid sebagai multimodal analgesi dilakukan karena memiliki banyak keuntungan. Obat tersebut dapat meningkatkan efek analgesi dan mengurangi konsumsi opioid yang digunakan.

### ***2.3 Fentanyl***

*Fentanyl* merupakan agonis  $\mu$  reseptor dan narkotik analgesik poten yang dapat menyebabkan ketergantungan. Obat tersebut biasa digunakan untuk tambahan pada anestesi umum dan sebagai induksi anestesi.<sup>22</sup> *Fentanyl* memiliki rumus molekul  $C_{22}H_{28}N_2O$  dengan rumus bangun sebagai berikut :



**Gambar 2.** Rumus bangun *fentanyl*<sup>22</sup>

### 2.3.1 Farmakokinetik

*Fentanyl* merupakan opioid yang paling banyak digunakan dalam praktek anestesi saat ini karena opioid memiliki onset kerja cepat, durasi yang relatif singkat. Sintesis pertama kali dilakukan pada tahun 1960, memiliki beberapa keuntungan dalam penggunaannya yaitu menghasilkan analgesia pasca operasi yang baik, mengurangi kebutuhan agen anestesi inhalasi yang sehingga dapat mengurangi biaya dengan tujuan akhir ialah mempercepat pemulihan pasien.<sup>23</sup>

*Fentanyl* di metabolisme di hepar dengan cara dealkilasi hidroksilasi dan hidrolisa amida menjadi metabolit tidak aktif meliputi *norfentanyl* dan despropionil *nor fentanyl* kemudian diekskresi melalui empedu dan urin. Tujuh puluh dua jam sesudah pemberian sebagian besar di dapat dalam bentuk metabolit dan 8% dalam bentuk asli dikeluarkan melalui feses dan urin. Waktu paruh eliminasi 185-219 menit. Ikatan dengan protein 79-87, volume distribusi 3.2-5.9 l/kg, klirens 10-20

ml/kg/menit. Waktu paruh pada orang tua memanjang karena penurunan klirens, aliran darah hepar, aktivitas enzim dan produksi albumin.<sup>6</sup>

### 2.3.2 Farmakodinamik

Derivat fenilpiperidin memiliki beberapa efek terhadap susunan saraf pusat. Meperidin menimbulkan analgesi, sedasi euphoria, depresi napas dan efek sentral lain seperti halnya morfin. Lamanya depresi napas lebih singkat dibanding morfin bila digunakan dalam dosis kecil. Depresi napas delayed juga dapat terjadi setelah penggunaan *fentanyl*, *sulfentanyl*, atau *alfentanyl* seperti halnya dengan morfin dan meperidin. Serangan konvulsi juga dapat timbul setelah penggunaan *fentanyl* dosis tinggi.<sup>20</sup> *Fentanyl* bekerja pada talamus, hipotalamus sistem retikuler dan neuron neuronnya dengan demikian rangsang sakit, somatik, dan visceral berhubungan dengan blockade *fentanyl* pada mesensefalon.<sup>6</sup>

Efek terhadap jantung minimal meskipun laju jantung dapat menurun akibat efek vagal dan depresi nodus SA dan AV. Pemberian atropin sulfat dapat menurunkan kejadian bradikardi, oleh karena itu dianjurkan pemberiannya pada penggunaan dosis tinggi. Dosis 10 g/kgBB menurunkan 32% kebutuhan oksigen otot jantung, sehingga menguntungkan pada penderita kerusakan otot jantung dan insufisiensi koroner.<sup>6</sup>

*Fentanyl* menyebabkan depresi respirasi dan kekakuan otot rangka khususnya otot thorak, abdomen dan ekstremitas terutama pada pemberian intravena cepat.

Mekanisme kekakuan otot belum jelas tetapi bukan karena efek langsung pada otot, bukan karena efek pada konduksi neuromuscular maupun peningkatan keratin kinase. Diduga kekakuan ini karena aktifitas sentral antara lain agonis pada reseptor  $\mu$ .<sup>9</sup>

*Fentanyl* dapat meningkatkan tekanan intra bilier dengan singkat, tidak mempengaruhi aliran darah paru dan hepar serta tidak menyebabkan pelepasan histamine. Bronkospasme oleh histamin dan metakolin dapat dihilangkan, namun pemberian dosis terapi meperidin tidak banyak mempengaruhi otot bronkus normal. Dosis besar obat ini justru dapat menimbulkan bronkokonstriksi.<sup>5</sup>

Opioid dapat mengurangi nyeri pada ventilasi sentral karena merupakan agen yang efektif dalam mencegah hiperventilasi yang diinduksi oleh karena nyeri atau kecemasan. Nyeri dapat meningkatkan tonus simpatis yang mengakibatkan hipertensi, takikardi, peningkatan intrakranial (ICP) dan perubahan respon vasomotor. Mengontrol rasa nyeri dapat menstabilkan hemodinamik, mengurangi tekanan darah dan mengurangi rata-rata metabolik serebral terhadap konsumsi oksigen ( $CMRO_2$ ), serta mengurangi tekanan intrakranial.<sup>17</sup>

Kebutuhan analgesi yang kurang mencukupi dapat menyebabkan disfungsi respirasi pasca operasi. Opioid dapat digunakan sebagai analgesi pasca operasi untuk mencegah disfungsi pernafasan dan dengan konsentrasi analgesi dapat mengurangi MAC anestesi inhalasi serta dapat mengurangi  $CMRO_2$  dan aliran darah otak.<sup>17</sup>

### 2.3.3 Mekanisme kerja

Opioid mencegah pelepasan neurotransmitter. Obat akan mencegah secara langsung pada kanal ion kalsium dengan mengurangi jumlah kalsium yang masuk atau secara tidak langsung dengan meningkatkan jumlah ion kalium yang keluar sehingga waktu repolarisasi dan waktu depolarisasi memendek. Opioid juga menghambat kerja *adenylate cyclase* yaitu enzim yang memecah *adenosine triphosphate* (ATP) menjadi *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP). Semua tipe reseptor opioid berikatan dengan *adenylat cyclase*. Inhibisi dari enzim ini dapat mengakibatkan terhambatnya pelepasan neurotransmitter.<sup>25</sup>

### 2.3.4 Efek samping

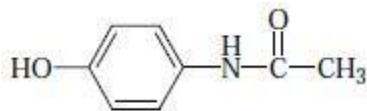
Efek samping meperidin dan derivat fenilpiperidin yang ringan berupa pusing, berkeringat, euphoria, mulut kering, mual, muntah, perasaan lemah, gangguan penglihatan, palpitasi, disforia, sinkop dan sedasi. Reaksi ini timbul lebih sering dan lebih berat pada pasien rawat jalan.<sup>24</sup>

Depresi nafas dipengaruhi beberapa faktor antara lain dosis, cara pemberian, tingkat kesadaran penderita dan obat-obat lain yang diberikan. Umumnya dengan dosis 1-3 g/kgBB tidak menimbulkan depresi nafas, depresi nafas terjadi pada pemberian 200 intravena. Depresi nafas terjadi sekunder karena akumulasi pada penggunaan berulang-ulang.<sup>24</sup>

Depresi napas sering menjadi masalah pada periode pasca bedah mekanismenya belum jelas. Masalah tersebut diduga terjadi akibat sequestrasi *fentanyl* dalam asam lambung (ion trapping), kemudian diabsorpsi dari usus halus yang lebih bersifat alkalis ke dalam sirkulasi, selanjutnya meningkatkan konsentrasi opioid dalam plasma dan menyebabkan depresi nafas.<sup>24</sup> Depresi napas dapat dilawan oleh nalokson dan antagonis opioid lain.<sup>6</sup>

#### 2.4 Parasetamol

Parasetamol (asetaminofen) merupakan turunan senyawa sintetis dari p-aminofenol yang memberikan efek analgesia dan antipiretika. Senyawa ini mempunyai nama kimia N-asetil-p-aminofenol atau p-asetamidofenol atau 4'-hidroksiasetanilid, bobot molekul 151,16 dengan rumus kimia C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>.<sup>27</sup>



Struktur molekul parasetamol

**Gambar 3.** Rumus bangun parasetamol<sup>27</sup>

### **2.4.1 Farmakokinetik**

Absorpsi parasetamol bergantung pada kecepatan pengosongan lambung, kadar puncaknya dalam darah biasanya tercapai dalam waktu 30-60 menit. Parasetamol sebagian terikat pada protein plasma dan sebagian dimetabolisasi oleh enzim mikrosom hati dan diubah menjadi asetaminofen sulfat dan glukuronida, yang tidak aktif secara farmakologis.<sup>27</sup>

Kurang dari 5% parasetamol diekskresi tanpa mengalami perubahan. Suatu metabolit minor tetapi sangat aktif penting pada dosis besar karena bersifat toksik terhadap hati dan ginjal. Waktu paruh parasetamol adalah 2-3 jam dan relatif tidak dipengaruhi oleh fungsi ginjal. Waktu-paruh parasetamol dapat meningkat hingga dua kali lipat atau lebih pada dosis toksik atau penyakit hati.<sup>27</sup>

### **2.4.2 Farmakodinamik**

Efek analgesik parasetamol dan fenasetin serupa dengan salisilat yaitu menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang. Keduanya menurunkan suhu tubuh dengan mekanisme yang diduga juga berdasarkan efek sentral seperti salisilat.<sup>24</sup>

Efek anti-inflamasinya sangat lemah, oleh karena itu parasetamol dan fenasetin tidak digunakan sebagai antireumatik. Parasetamol merupakan penghambat biosintesis prostaglandin yang lemah. Efek iritasi, erosi dan perdarahan lambung



tidak terlihat pada kedua obat ini, demikian juga gangguan pernapasan dan keseimbangan asam basa.<sup>24</sup>

### 2.4.3 Mekanisme kerja

Parasetamol pada umumnya dikenal sebagai inhibitor lemah sintesis prostaglandin (PGs) dan menurunkan konsentrasi prostaglandin in vivo. Efek invivo parasetamol serupa dengan inhibitor selektif *cyclooxygenase-2* (COX-2). Pada sistem sel yang rusak, parasetamol adalah inhibitor lemah prostaglandin untuk sintesis COX-1 dan COX-2 tetapi dosis terapi dari parasetamol untuk mencegah sintesis prostaglandin ialah ketika kadar asam arakidonat rendah. PGs disintesis oleh COX-2 dalam sel yang mengandung COX-1 dan COX-2. Banyak bukti menyatakan bahwa efek analgesi dari parasetamol bekerja secara sentral dan berhubungan dengan aktivasi dari jalur desenden serotonergik, namun aksi kerja utamanya tetap sebagai penghambat sintesis prostaglandin. Aksi parasetamol di level molekuler tidak jelas tetapi dapat dikaitkan dengan produksi metabolit reaktif oleh fungsi peroksidase dari COX-2, yaitu depleksi *glutathione*, kofaktor dari enzim seperti *PGE synthase*.<sup>26</sup>

### 2.4.3 Efek samping

Peningkatan ringan enzim hati tanpa disertai ikterus kadang terjadi pada dosis terapi. Keadaan ini bersifat reversibel jika obat dihentikan. Pada dosis yang lebih besar menyebabkan pusing, mudah terangsang, dan disorientasi. Penelanan 15 g asetaminofen dapat berakibat fatal. Kematian dapat disebabkan oleh hepatotoksitas

berat dengan nekrosis lobulus sentral, kadang berhubungan dengan nekrosis tubulus ginjal akut. Dosis yang lebih besar dari 4 g/hari tidak dianjurkan dan adanya riwayat alkoholisme menjadi kontraindikasi pada dosis ini. Gejala dini kerusakan hati meliputi mual, muntah diare, dan nyeri abdomen, bahkan setelah penggunaan asetaminofen dosis biasa.<sup>26</sup>

Anemia hemolitik dan methemoglobinemia sangat jarang terjadi. Nefritis interstitialis dan nekrosis papiler komplikasi berat fenasetin tidak terjadi, begitu juga dengan perdarahan saluran cerna. Pemberiannya harus dilakukan secara hati-hati pada penderita penyakit hati.<sup>26</sup>

## **2.5 Fentanyl-Parasetamol**

Monoterapi opioid menjadi pilihan utama pada penatalaksanaan nyeri pasca operasi, namun agen tersebut dapat menyebabkan berbagai macam efek samping seperti mual dan muntah, konstipasi, serta ileus. Efek samping tersebut dapat terjadi meskipun dengan penggunaan dosis opioid yang rendah sehingga mengakibatkan ketidaknyamanan yang berat dan memanjangnya *length of stay* di rumah sakit. Beberapa efek samping yang lebih berat yaitu depresi respirasi, aspirasi juga dapat terjadi. Menggunakan analgesi dari kelas yang berbeda yang memiliki jalur dan reseptor yang berbeda, multimodal analgesi dipercaya dapat meningkatkan efektifitas

analgesi dengan dosis yang lebih kecil dan mengurangi efek samping yang dapat terjadi.<sup>28</sup>

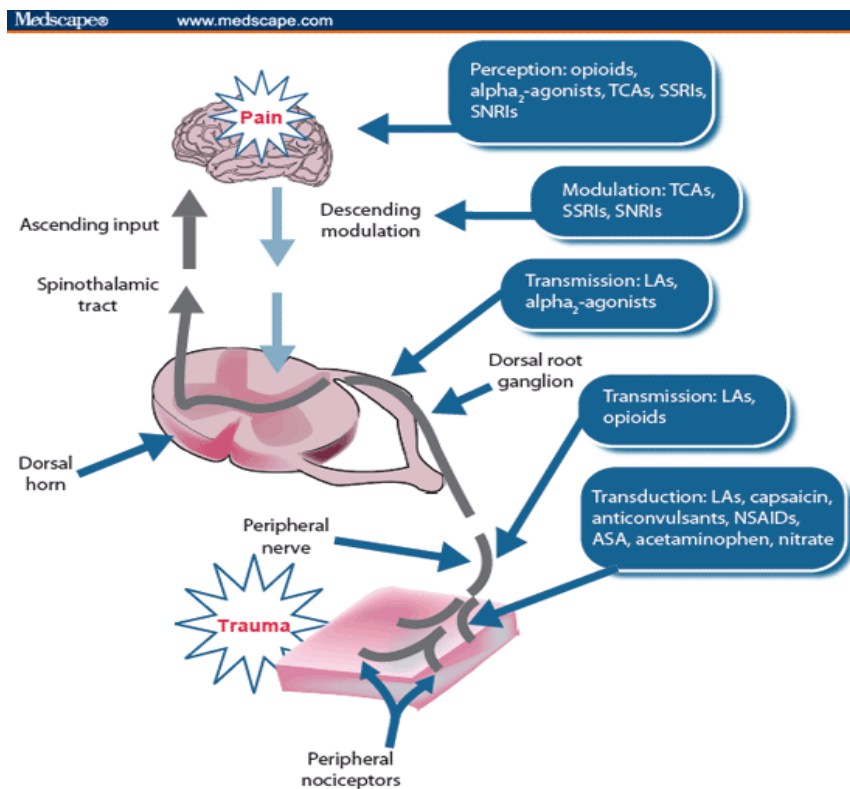
Agen dengan potensi modulasi satu atau lebih memiliki karakteristik tersendiri dalam mekanisme transmisi nyeri dan memiliki keamanan yang baik dan menguntungkan untuk menjadi analgesi multimodal. Analgesi yang dapat diberikan secara intravena dapat meningkatkan bioavailabilitas dan onset lebih awal dari efek analgesi pada periode segera pasca operasi. Pasien pasca operasi biasanya mengalami mual muntah, sehingga rute enteral bukan pilihan yang baik untuk analgesi.<sup>28</sup>

Parasetamol intravena dapat dijadikan sebagai multimodal analgesi untuk mengoptimalkan manajemen nyeri secara efektif. November 2010, FDA menyetujui penggunaan parasetamol intravena digunakan sebagai tambahan analgesi opioid untuk manajemen nyeri ringan sampai sedang.<sup>28</sup>

Biotransformasi *fentanyl* terjadi di hati, opioid ini diubah menjadi derivat N-dealkilasi, *norfentanyl*. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa *fentanyl* dimetabolisme menjadi *norfentanyl* melalui sitokrom P-450 3A4 (CYP3A4). CYP3A4 berperan dalam metabolisme dari beberapa agen terapi yang di adminstrasikan bersama dengan *fentanyl* seperti nifedipin, lidokain, eritromisin dan siklosporin. Parasetamol juga di metabolisme oleh kelompok CYP3A.<sup>29</sup>

Parasetamol memproduksi suatu konsentrasi yang dapat menghambat oksidasi *fentanyl* menjadi *norfentanyl*. Data analisis kinetik menunjukkan 0.5-5 mM

parasetamol dapat menghambat metabolisme *fentanyl* secara nonkompetitif. Konsentrasi parasetamol ini diperkirakan lebih besar dosis terapi, sehingga akan terlihat bahwa interaksi obat yang berpotensi penting dan mungkin berbahaya dari *fentanyl*-parasetamol tidak terjadi dengan dosis terapi dari parasetamol.<sup>29</sup>



**Gambar 4.** Mekanisme nyeri<sup>30</sup>