

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nyeri

Nyeri merupakan pengalaman tidak menyenangkan baik sensori maupun emosional yang berkaitan dengan kerusakan jaringan yang sudah atau berpotensi terjadi, atau dijelaskan berdasarkan kerusakan tersebut. Secara kualitatif nyeri dibagi menjadi dua jenis yaitu nyeri fisiologis dan nyeri patologis, pada nyeri fisiologis sensor normal berfungsi sebagai alat proteksi tubuh. Sementara nyeri patologis merupakan sensor abnormal yang dapat di rasakan oleh seseorang akibat pengaruh dari trauma, infeksi bakteri, dan virus. Nyeri patologis merupakan sensasi yang timbul akibat adanya kerusakan jaringan atau syaraf, jika proses inflamasi mengalami penyembuhan dan kemudian kembali normal disebut sebagai *adaptif pain* sedangkan kerusakan syaraf justru berkembang menjadi *intractable pain* setelah penyembuhan selesai, disebut sebagai *maladaptif pain* atau *neuropathy pain* lanjut/kronik.^{2,8,9}

Berdasarkan durasinya nyeri dibedakan menjadi nyeri akut dan nyeri kronik, kedua nyeri tersebut memiliki perbedaan yang cukup signifikan, pada nyeri akut biasanya terjadi mendadak dan berkaitan dengan masalah spesifik yang mengganggu pasien sehingga pasien nyeri biasanya cepat bertindak untuk menghilangkan perasaan nyerinya, dan berlangsung kurang dari tiga bulan, jika nyeri dirasa konstan atau

intermiten yang menetap sepanjang suatu periode waktu, biasanya lebih dari tiga bulan termasuk ke dalam nyeri kronik.²

Nyeri berdasarkan etiologinya dibedakan menjadi nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik, definisi dari nyeri nosiseptif sendiri merupakan nyeri yang diakibatkan oleh aktivasi atau sensitisasi nosiseptor perifer yang menghantarkan stimulus noxious. Hal ini dapat terjadi pada nyeri *post operatif* dan nyeri kanker, sedangkan nyeri neuropatik merupakan suatu abnormalitas yang didapat pada struktur saraf perifer maupun sentral.^{2,8,10}

2.1.1 Neurofisiologi Nyeri

Nosiseptor adalah aferen primer di neuron-neuron ganglion sensorik yang berespon terhadap stimulus yang berbahaya, dan merupakan tahap pertama yang mengawali rasa nyeri, Reseptor ini merupakan syaraf aferen primer untuk menerima dan menyalurkan rangsangan nyeri. Distribusinya bervariasi di seluruh tubuh dengan jumlah terbesar terdapat di kulit, dan juga terletak di jaringan subkutis, otot rangka, serta sendi. Sedangkan untuk reseptor nyeri di viseral terdapat pada permukaan peritoneum, membran pleura, duramater, dan dinding pembuluh darah.⁸

Komponen suatu saraf perifer kulit tipikal yaitu aferen primer yang dapat diklasifikasikan meliputi serat A- α dan A- β yang memiliki ukuran paling besar, bermielin, memiliki kecepatan hantaran tertinggi, serta membawa impuls sebagai perantara sentuhan, tekanan, dan propriosepsi, serat A- δ yang kecil bermielin dan

serat C yang tidak bermielin, yang membawa impuls nyeri. Aferen-Aferen primer ini menyatu di sel-sel kornu dorsalis medulla spinalis, masuk ke zona *Lissauer* sedangkan serat pasca ganglion simpatis adalah serat eferen, dan terdiri dari serat-serat C yang tidak bermielin dan berfungsi membawa impuls dari medulla spinalis ke jaringan dan organ efektor .⁸

Aferen primer C dan A- δ dapat dibedakan oleh dua tipe nyeri yang ditimbulkan, yang disebut nyeri lambat dan nyeri cepat. Signal nyeri cepat disalurkan ke medulla spinalis oleh serat A- δ dirasakan dalam waktu 0,1 detik dengan kualitas menusuk, tajam atau elektris. sedangkan nyeri lambat disalurkan oleh serat C dan dirasakan 1 detik setelah rangsangan mekanis, suhu, atau kimiawi,. karena sistem persyarafan nyeri yang ganda ini, maka cedera jaringan sering menimbulkan dua sensasi nyeri yang tersendiri , diawali nyeri tajam oleh A- δ diikuti nyeri tumpul seperti terbakar yang disalurkan oleh serat nyeri C.⁸

Serabut aferen juga mempunyai diversitas reseptor-reseptor ionotropik dan metabotropik. Beberapa reseptor ini terdapat di terminal sentral pada serabut aferen primer dan aktivasi reseptor ini meregulasi pelepasan neurotransmitter, yang termasuk reseptor tersebut adalah *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid* (AMPA) dan *N-methyl-Daspartic acid* (NMDA) sebagai ionotropik, glutamat (metabotropik), GABA, reseptor opioid, nikotinik, muskarinik, dan reseptor α -adrenergik.^{11,12}

Nyeri nosiseptif adalah nyeri yang disebabkan oleh aktivasi jaras nosiseptif, dan sesuai dengan derajat aktivasi jaras itu, mekanisme nosiseptif itu sendiri merupakan suatu rangkaian yang kompleks. Proses ini melewati beberapa tahapan, yang diawali dengan adanya stimulasi, transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi, proses transduksi adalah suatu proses rangsangan yang mengganggu, menyebabkan depolarisasi nosiseptor, dan mengubah stimulus nyeri (noxious stimuli) menjadi suatu aktivitas listrik. Stimuli ini dapat berupa stimuli fisik (tekanan), suhu (panas), atau kimia (substansi nyeri). Terjadi perubahan patofisiologis karena mediator-mediator kimia seperti prostaglandin dari sel rusak, bradikinin dari plasma, histamin dari sel mast, serotonin dari trombosit dan substansi P dari ujung syaraf nyeri juga mempengaruhi nosiseptor di luar daerah trauma sehingga daerah nyeri bertambah luas. Selanjutnya, terjadi proses sensitisasi perifer, yaitu menurunnya nilai ambang rangsang nosiseptor karena pengaruh mediator-mediator tersebut diatas, dan penurunan pH jaringan, sehingga dapat menimbulkan nyeri. Aktivitas nosiseptor menimbulkan beberapa efek melalui serangkaian proses kompleks, termasuk pemanjangan nyeri lama setelah stimulus berhenti serta penyebaran bertahap hiperalgesia dan nyeri tekan.⁸

Setelah terjadi proses transduksi, serat C dan A- δ aferen yang menyalurkan impuls nyeri masuk ke medulla spinalis di akar saraf dorsal. Serat-serat berpisah sewaktu masuk ke korda dan kemudian kembali menyatu di kornu dorsalis (posterior) medulla spinalis. Pada daerah tersebut dibagi menjadi lapisan-lapisan sel yang disebut

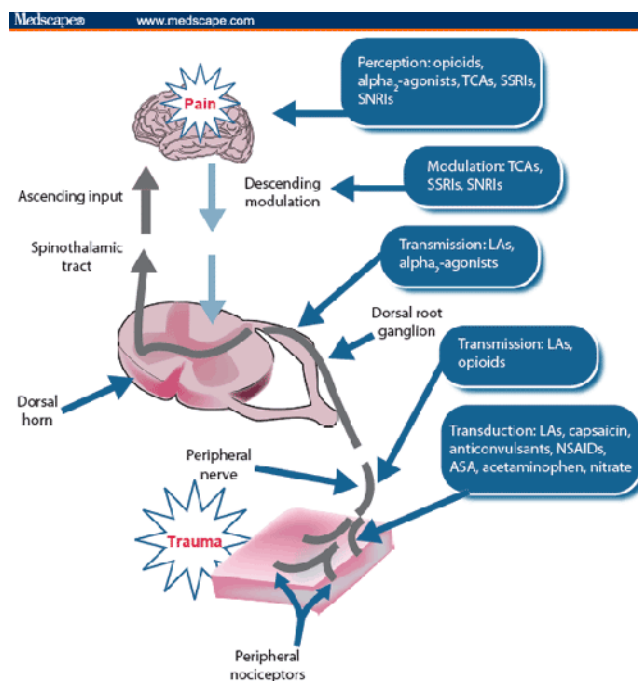
lamina. Dua dari lapisan ini yaitu lamina II dan III disebut sebagai substansia gelatinosa, sangat penting dalam transmisi dan modulasi nyeri. Impuls nyeri kemudian diteruskan ke neuron-neuron yang menyalurkan informasi ke sisi berlawanan medulla spinalis di komisura anterior dan kemudian menyatu di traktus spinotalamikus anterolateralis kemudian naik ke thalamus dan struktur otak lainnya, dengan demikian, transmisi impuls nyeri pada perjalanan impuls ke otak terdapat dua jalur spinothalamikus yaitu traktus neospinothalamikus dan traktus paleospinothalamikus.^{8,9}

Mekanisme dalam modulasi nyeri memerlukan jalur descenden yang mencakup tiga komponen berikut, bermula dari impuls di area PAG atau substansia grisea periaqueductus dan PVG yaitu substansia grisea periventrikel mesensefalon dan pons bagian atas yang mengelilingi *aqueductus Sylvius*. Neuron – neuron dari daerah PAG dan PVG mengirim impuls ke *nucleus rafe magnus* (NRM) yang terletak di pons bagian bawah dan medulla bagian atas serta *nucleus retikularis paragigantoseptularis* (PGL) di medulla lateralis, kemudian impuls di transmisikan dari *nucleus* tersebut ke kolumna dorsalis medulla spinalis ke suatu kompleks inhibitorik nyeri yang terletak di kornu dorsalis medulla spinalis.⁸

Inhibisi nyeri dapat terjadi melalui jalur descenden dan penghambatan input nyeri oleh sistem analgesi endogen. Hilangnya sensasi nyeri dihasilkan oleh sistem analgesi endogen seperti neurotransmitter opioid alami yaitu endorfin, dinorfin, dan enkefalin, sistem inhibisi sentral yaitu serotonin (*5-hidroksi-triptamin [5-HT]*) dan

noradrenergik. Jalur descendens yang memodulasi nyeri dapat menghambat sinyal nyeri yang datang di tingkat medulla spinalis selain itu neuron-neuron yang mengandung endorfin di substansia grisea periakuaduktus dan substansia gelatinosa berperan aktif dalam modulasi nyeri.⁸

Persepsi merupakan hasil akhir dari proses mekanisme nyeri. Impuls nyeri yang ditransmisikan menimbulkan perasaan subjektif dari nyeri itu sendiri. Secara keseluruhan, kualitas pengalaman nyeri yang berbeda-beda merupakan aktivitas dari proyeksi jalur ascenden parallel multiple dari medulla spinalis ke *midbrain*, *forebrain*, dan korteks serebri.¹¹



Gambar 1. Mekanisme Nyeri¹⁹

2.1.2 Pengukuran Intensitas nyeri

Intensitas nyeri merupakan gambaran tentang seberapa parah nyeri dirasakan oleh seseorang, pengukuran intensitas nyeri sangat subjektif dan individual. Pengukuran nyeri dengan pendekatan objektif yang paling mungkin adalah menggunakan respons fisiologik tubuh terhadap nyeri itu sendiri, namun pengukuran dengan teknik ini juga tidak dapat memberikan gambaran pasti tentang nyeri itu sendiri. Penatalaksanaan nyeri memerlukan penilaian dan usaha yang cermat untuk memahami pengalaman nyeri pasien. Pasien dapat menunjukkan lokasi nyeri dengan menunjuk bagian tubuh atau menandakannya di gambaran tubuh manusia. Pengukuran intensitas nyeri menunjukkan tingkat nyeri post operasi secara teratur. Pengukuran ini penting untuk menyusun program penghilangan nyeri pasca operasi. Derajat nyeri dapat diukur dengan berbagai macam cara yang sering digunakan untuk menilai intensitas nyeri pasien adalah skala numerik dan skala verbal. Skala numerik terdiri dari dua bentuk yaitu verbal dan tulisan.^{8,15}

1) *Verbal Descriptive Scale (VDS)*

Verbal Descriptive Scale merupakan pengukuran derajat nyeri yang sering digunakan. VDS merupakan sebuah garis yang terdiri dari tiga sampai lima kata yang mendeskripsikan perasaan nyeri, tersusun dengan jarak yang sama di sepanjang garis. Kata-kata yang digunakan untuk mendeskripsikan tingkat nyeri di urutkan dari tidak terasa nyeri sampai nyeri yang tidak tertahankan^{8,10}

Verbal Descriptor Scale

Patient's Name: _____ Date: _____

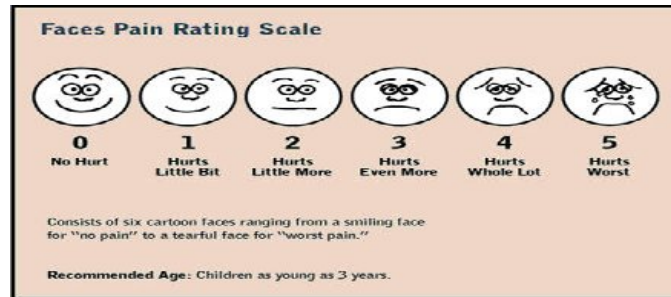
Instructions: Please place a check mark next to the phrase that best describes the current level of your pain.

The Most Intense Pain Imaginable
 Extreme Pain
 Severe Pain
 Moderate Pain
 Mild Pain
 Slight Pain
 No Pain

Gambar 2. *Verbal Descriptor Scale*²⁰

2) *Faces Rating Scale*

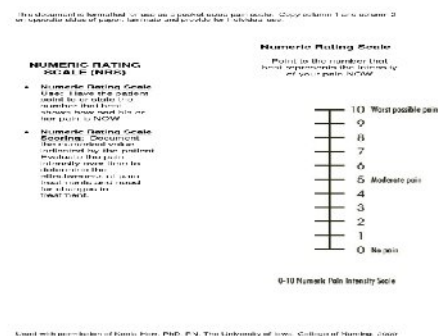
Skala penilaian wajah biasanya digunakan untuk mengukur intensitas nyeri pada anak-anak. Foto wajah seorang anak yang menunjukkan rasa tidak nyaman dirancang sebagai petunjuk untuk memberi pengertian kepada anak-anak sehingga dapat memahami makna dan tingkat keparahan nyeri. Skala tersebut terdiri dari enam wajah dengan profil kartun yang menggambarkan wajah dari mulai gambar wajah yang sedang tersenyum (tidak merasa nyeri) kemudian secara bertahap meningkat menjadi wajah kurang bahagia (sangat nyeri). Saat ini para peneliti mulai menggunakan skala wajah ini pada orang-orang dewasa atau pasien yang kesulitan dalam mendeskripsikan intensitas nyerinya, dan orang dewasa yang memiliki gangguan kognitif.^{8,10}



Gambar 3. *Faces Pain Rating Scale*²⁰

3) *Numeric Rating Scale (NRS)*

Skala numerik merupakan alat bantu pengukur intensitas nyeri pada pasien yang terdiri dari skala horizontal yang dibagi secara rata menjadi 10 segmen dengan nomor 0 sampai 10. Pasien diberi pengertian yang menyatakan bahwa angka 0 bermakna intensitas nyeri yang minimal (tidak ada nyeri sama sekali) dan angka 10 bermakna nyeri yang sangat (nyeri paling parah yang dapat mereka bayangkan). Pasien kemudian dimintai untuk menandai angka yang menurut mereka paling tepat dalam mendeskripsikan tingkat nyeri yang dapat mereka rasakan pada suatu waktu.^{8,10}



Gambar 4. *Numeric rating scale*²¹

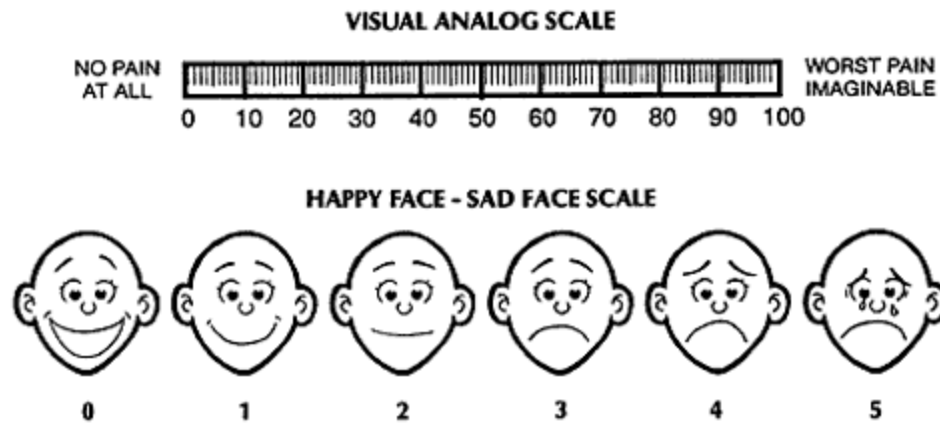
4) *Visual Analog Scale (VAS)*

VAS merupakan suatu garis lurus atau horizontal sepanjang 10 cm, yang mewakili intensitas nyeri yang terus-menerus dan pendeskripsi verbal pada setiap ujungnya. Pasien diminta untuk membuat tanda pada garis tersebut dan nilai yang didapat ialah jarak dalam mm atau cm dari tanda di sebelah kiri skala sampai tanda yang dibuat. VAS adalah skala yang paling sering digunakan untuk mengukur intensitas nyeri. VAS dinilai dengan kata tidak nyeri di ujung kiri dan sangat nyeri di ujung kanan. Dinilai tidak ada nyeri apabila nilai VAS 0-5mm, nyeri ringan apabila panjang garis menunjukkan angka 5-44 mm, 45-74 mm dinyatakan sebagai nyeri sedang, dan lebih dari 70 mm dinilai sebagai nyeri berat. VAS sudah terbukti merupakan skala linear yang diterapkan pada pasien dengan nyeri akut pasca operasi.^{8,9,10}

Alat bantu untuk mengukur intensitas nyeri sangat bervariasi dan sangat subjektif penilaiannya tergantung dari pasien. VAS merupakan skala pengukuran yang lebih sensitif terhadap intensitas nyeri dibandingkan skala pengukuran lainnya. Secara statistik VAS paling kuat rasionya karena dapat menyajikan data dalam bentuk rasio.¹³

Selain mengumpulkan data subjektif mengenai nyeri, pengamatan langsung terhadap perilaku *non verbal* dan *verbal* dapat memberikan petunjuk tambahan mengenai pengalaman nyeri pasien. Signal *verbal* dan emosional seperti meringis,

menangis, ayunan langkah dan postur yang abnormal bisa menjadi indikator nyeri yang sering dijumpai, perilaku tersebut dipengaruhi oleh jenis kelamin dan perbedaan budaya.⁸



Gambar 5. *Visual Analog Scale*²²

2.1.3 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Nyeri

Berbagai macam faktor dapat mempengaruhi persepsi individu terhadap nyeri, faktor tersebut antara lain:

a. Usia

Setiap kelompok umur memiliki masalah tersendiri untuk mengungkapkan nyeri. Anak-anak cenderung mempunyai kesulitan untuk memahami nyeri karena mereka belum dapat mengungkapkan perasaan nyeri tersebut, dan juga merasa takut terhadap tindakan medis yang akan diterimanya. Sedangkan pada kelompok usia lanjut mereka cenderung mengabaikan nyeri karena dianggap sebagai proses penuaan

yang normal, dan tidak melaporkan keadaan nyerinya karena merasa takut mengalami penyakit yang serius.^{10,14}

b. Jenis kelamin

Perbedaan respons nyeri berbeda antara laki-laki dan wanita karena dipengaruhi oleh faktor hormonal. Wanita memiliki ambang batas yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki.¹⁰

c. Pengalaman Sebelumnya

Persepsi nyeri berbeda-beda pada setiap individu, pada pasien yang belum pernah merasakan nyeri sama sekali, maka pasien tersebut akan merasa sangat terganggu dengan keberadaan nyeri tersebut, apabila pasien sejak lama sering mengalami serangkaian episode nyeri tanpa pernah sembuh, maka dapat muncul gejala ansietas atau kecemasan. Sebaliknya apabila pasien mengalami nyeri dengan jenis yang sama berulang kali namun kemudian nyeri tersebut dapat dihilangkan, pasien akan lebih mudah untuk mempresentasikan sensasi nyeri tersebut dan lebih siap untuk melakukan tindakan yang diperlukan untuk menghilangkan nyeri.^{10,19}

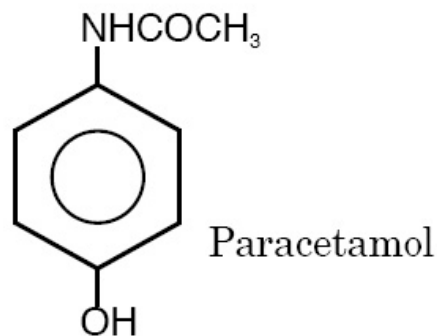
d. Ansietas dan Perhatian

Stimulus nyeri mengaktifkan bagian sistem limbik yang mengendalikan emosi seseorang. Sistem limbik dapat memproses reaksi emosi terhadap nyeri, yakni memperburuk atau menghilangkan perasaan nyeri, selain itu perhatian yang terfokus

pada perasaan nyeri dapat meningkat dibandingkan dengan individu yang berusaha mengalihkan perasaannya.¹⁰

2.2 Parasetamol

Parasetamol atau disebut juga asetaminofen merupakan *derivate para amino fenol*³. Parasetamol sering disebut coal tar juga merupakan derivat aktif dari fenasetin. Termasuk golongan antiinflamasi nonsteroid dan menghambat sintesis prostaglandin dengan cara menghambat kerja *enzim siklooksigenase (COX)* secara tidak spesifik. Parasetamol merupakan obat lain pengganti aspirin yang efektif sebagai obat analgesik-antipiretik. Parasetamol dapat ditoleransi dengan baik sehingga banyak efek samping aspirin yang tidak dimiliki oleh obat ini sehingga obat ini bisa didapatkan dengan mudah oleh masyarakat tanpa resep dari dokter yang sifatnya analgesik. Overdosis parasetamol tidak bisa dianggap hal yang wajar karena dapat menyebabkan kerusakan hati yang fatal dan obat ini sering dikaitkan dengan keracunan, bahkan tidak jarang ditemukan kasus bunuh diri dengan parasetamol.^{4,16}



Gambar 6. Rumus bangun parasetamol.⁴

2.21 Farmakodinamik

Penelitian Clissold mengenai sifat farmakologis parasetamol dan berpendapat bahwa parasetamol mempunyai efek analgesik dan antipiretik. Efek analgesik parasetamol yaitu menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang. Parasetamol menurunkan suhu tubuh dengan mekanisme yang diduga juga berdasarkan efek sentral.⁴

Efek anti-inflamasinya sangat lemah, oleh karena itu parasetamol tidak digunakan sebagai antireumatik. Parasetamol juga merupakan penghambat biosintesis prostaglandin yang lemah, sehingga efek iritasi, erosi, dan perdarahan lambung tidak terlihat pada obat ini, demikian juga dengan gangguan pernapasan dan keseimbangan asam basa.⁴

2.2.2 Farmakokinetik

Absorpsi parasetamol dilakukan dengan cepat dan hampir sempurna oleh saluran pencernaan. Absorpsi parasetamol tergantung pada kecepatan pengosongan lambung, dan kadar puncak di dalam darah biasanya tercapai dalam waktu 30-60 menit. Waktu paruh dalam plasma antara 1-3 jam setelah dosis terapeutik. Pada jumlah toksik atau adanya penyakit hati, waktu paruhnya dapat meningkat dua kali lipat atau bahkan lebih.^{4,16,17.}

Parasetamol terdistribusi relatif seragam hampir di seluruh cairan tubuh. Pengikatan obat ini pada cairan tubuh. Sedangkan pengikatan parasetamol pada

protein plasma sangat bervariasi. Hanya sekitar 20% sampai 50% yang mungkin terikat pada konsentrasi yang ditemukan selama intoksikasi akut. Setelah dosis terapeutik 90%-100% obat ini ditemukan dalam urin selama hari pertama, terutama setelah konjugasi hepatic dengan asam glukoronat (sekitar 60%), asam sulfat (sekitar 35%), atau sistein (sekitar 3%), sejumlah kecil metabolit hasil hidroksilasi dan deasetilasi juga telah terdeteksi. Sebagian kecil parasetamol mengalami proses *N*-hidroksilasi yang diperantarai sitokrom P450 yang membentuk *N*-asetilbenzokuinoneimin, yang merupakan suatu senyawa antara yang sangat reaktif. Metabolit ini bereaksi dengan gugus sulfhidril pada glutathion. Namun, setelah ingesti parasetamol dosis besar, metabolit ini terbentuk dalam jumlah yang cukup untuk menghilangkan *glutathion hepatic*.¹⁶

2.2.3 Indikasi

Di Indonesia penggunaan parasetamol sebagai analgesik dan antipiretik, telah menggantikan penggunaan salisilat. Seperti analgesik lainnya parasetamol sebaiknya tidak digunakan dalam jangka panjang karena kemungkinan menimbulkan nefropati analgesik. Jika dosis terapi tidak memberi manfaat, biasanya dosis lebih besar tidak menolong, karena hampir tidak mengiritasi lambung, parasetamol sering dikombinasi dengan AINS untuk efek analgesik.⁴

Parasetamol sangat bermanfaat bagi pasien yang memiliki kontraindikasi terhadap aspirin, misalkan pada pasien ulser lambung atau jika perpanjangan waktu

perdarahan akibat aspirin akan merugikan. Parasetamol sendiri tidak adekuat untuk terapi peradangan seperti *arthritis rematoid*, walaupun dapat difungsikan sebagai analgesik tambahan untuk terapi anti radang, untuk analgesia ringan parasetamol lebih disukai pada penderita yang alergi dengan aspirin. Parasetamol tidak mengantagonis efek obat urikosurik, apabila dikombinasikan dengan probenesid dapat sebagai pengobatan gout.^{16, 17}

Dosis oral parasetamol sebesar 325-1000 mg (secara rectal 650 mg), dosis total harian tidak boleh melebihi 4000 mg, untuk anak-anak, dosis tunggal sebesar 40-480mg, bergantung pada usia dan berat badan. Tidak boleh melebihi dari lima dosis yang diberikan dalam 24 jam.¹⁶

2.2.4 Efek samping

Penggunaan dosis parasetamol yang dianjurkan dapat ditoleransi dengan baik kadang terjadi ruam kulit dan reaksi alergi berupa eritem dan urtikaria, terkadang akan lebih parah mungkin disertai demam obat dan lesi mukosa. Selain itu pada kasus tertentu juga didapatkan terjadinya neutropenia, trombositopenia, dan pansitopenia. Efek samping yang paling merugikan seperti nekrosis hati, Nekrosis tubulus ginjal, dan koma hipoglikemik.^{4,16,17}