

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nyeri

Nyeri adalah pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan, baik aktual maupun potensial atau yang digambarkan dalam bentuk kerusakan tersebut.⁶

Definisi nyeri tersebut menjelaskan konsep bahwa nyeri adalah produk kerusakan struktural, bukan saja respons sensorik dari suatu proses nosisepsi (berkenaan dengan reseptor untuk nyeri yang disebabkan oleh cedera jaringan tubuh; cedera tersebut dapat berasal dari rangsang fisik, seperti rangsang mekanik, termal, atau listrik, atau dari rangsang kimia seperti adanya toksin atau kelebihan zat nontoksik), harus dipercaya seperti yang dinyatakan penderita, tetapi juga merupakan respons emosional yang didasari atas pengalaman termasuk pengalaman nyeri sebelumnya.⁶

2.1.1 Klasifikasi nyeri

Nyeri diklasifikasikan berdasar beberapa hal, antara lain⁶ :

- 1) Berdasarkan waktu durasi nyeri:
 - a. Nyeri akut: nyeri yang berlangsung kurang dari 3 bulan, mendadak akibat trauma atau inflamasi, tanda respons simpatis, penderita anxietas sedangkan keluarga suportif.

- b. Nyeri kronik: nyeri yang berlangsung lebih dari 3 bulan, hilang timbul atau terus menerus, tanda respons parasimpatis, penderita depresi sedangkan keluarga lelah.
- 2) Berdasarkan etiologi:
- a. Nyeri nosiseptif: rangsang timbul oleh mediator nyeri, seperti pada pasca trauma operasi dan luka bakar.
 - b. Nyeri neuropatik: rangsang oleh kerusakan saraf atau disfungsi saraf, seperti pada *diabetes mellitus*, *herpes zooster*.
- 3) Berdasarkan intensitas nyeri:
- a. Skala visual *analog score*: 1- 10
 - b. Skala wajah Wong Baker: tanpa nyeri, nyeri ringan, nyeri sedang, nyeri berat.
- 4) Berdasarkan lokasi:
- a. Nyeri superfisial: nyeri pada kulit, subkutan, bersifat tajam, terlokasi.
 - b. Nyeri somatik dalam: nyeri berasal dari otot, tendo, tumpul, kurang terlokasi.
 - c. Nyeri visceral: nyeri berasal dari organ internal atau organ pembungkusnya, seperti nyeri kolik gastrointestinal dan kolik ureter.
 - d. Nyeri alih/referensi: masukan dari organ dalam pada tingkat spinal disalahartikan oleh penderita sebagai masukan dari daerah kulit pada segmen spinal yang sama.

- e. Nyeri proyeksi: misalnya pada *herpes zooster*, kerusakan saraf menyebabkan nyeri yang dialihkan ke sepanjang bagian tubuh yang diinervasi oleh saraf yang rusak tersebut sesuai dermatom tubuh.
- f. Nyeri phantom: persepsi nyeri dihubungkan dengan bagian tubuh yang hilang seperti pada amputasi ekstremitas.⁶

2.1.2 Mekanisme nyeri

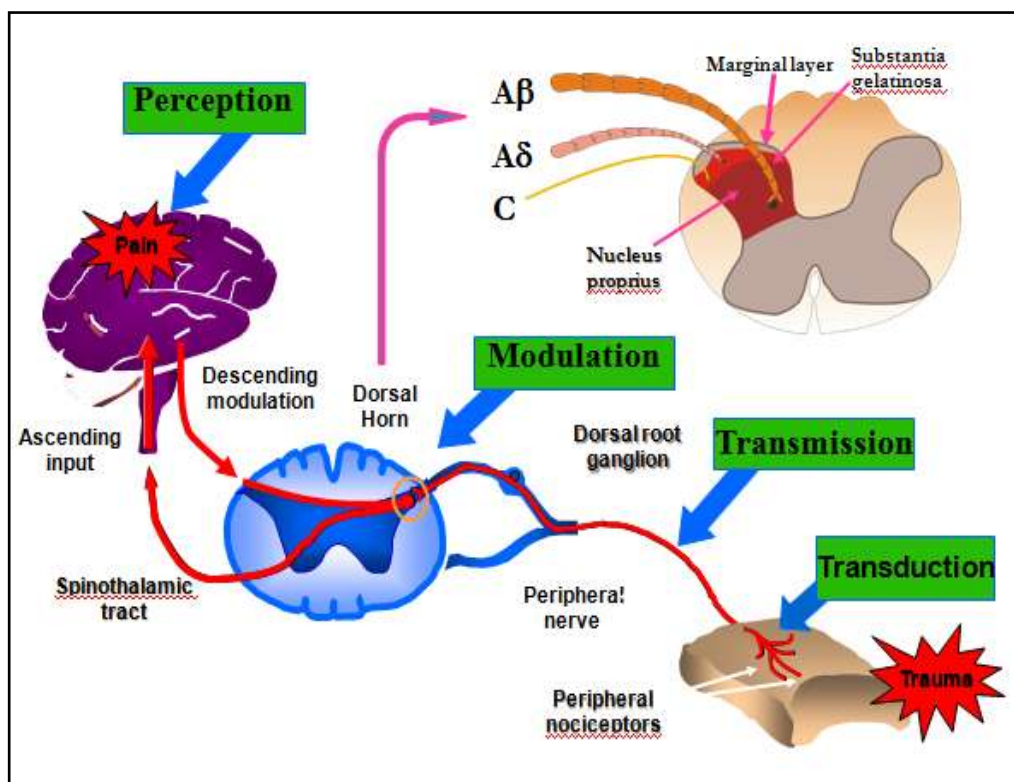
Tiga hal penting dalam mekanisme nyeri yakni: mekanisme nosisepsi, perilaku nyeri, dan plastisitas nyeri.⁶

1) Mekanisme nosisepsi

- a. Proses transduksi adalah rangsang noksius dapat berasal dari bahan kimia, seperti yang terjadi pada proses inflamasi menimbulkan sensitisasi dan mengaktifasi reseptor nyeri. Bisa juga diartikan sebagai perubahan berbagai stimuli oleh reseptor menjadi impuls listrik yang mampu menimbulkan potensial aksi akhiran saraf.⁶
- b. Proses transmisi adalah penyaluran impuls saraf sensorik dilakukan oleh serabut A delta bermyelin dan serabut C tak bermyelin sebagai neuron pertama, kemudian dilanjutkan traktus spinothalamikus sebagai neuron kedua dan selanjutnya di daerah thalamus disalurkan sebagai neuron ketiga sensorik pada area somatik primer di korteks serebri.⁶
- c. Proses modulasi terjadi pada sistem saraf sentral ketika aktivasi nyeri dapat dihambat oleh analgesik endogen seperti *endorphine*, sistem inhibisi sentral serotonin dan noradrenalin, dan aktivitas serabut A beta.⁶

- d. Proses persepsi merupakan hasil akhir proses interaksi yang kompleks, dimulai dari proses transduksi, transmisi, dan modulasi sepanjang aktivasi sensorik yang sampai pada area primer sensorik korteks serebri dan masukan lain bagian otak yang pada gilirannya menghasilkan suatu perasaan subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri atau disebut dengan kesadaran akan adanya nyeri.⁶

Mekanisme nosisepsi dalam tubuh ditampilkan dalam gambar 1 berikut:



Gambar 1. Mekanisme nosisepsi. Dikutip dari: Dominic Wu, Pain management, 2012.⁷

2) Perilaku nyeri (Neuromatrik Melzack)

Neuromatrik adalah sistem yang kompleks, meliputi jaras-jaras yang melibatkan *medulla spinalis*, *thalamus*, jaringan abu-abu *periaaquaductal*, korteks somatosensorik, dan sistem limbik. Faktor yang mempengaruhi neuromatrik termasuk faktor genetik, keadaan fisiologik, faktor psikososial, termasuk masukan aferen primer yang dianggap dari kerusakan jaringan, sistem imunoendokrin, sistem inhibisi nyeri, tekanan emosi, dan status penyakit. Neuromatrik dianggap bertanggung jawab terhadap pembentukan persepsi kita terhadap nyeri dan menentukan perilaku nyeri.⁶

3) Mekanisme adaptif menjadi maladaptif

Mekanisme adaptif mendasari konsep nyeri sebagai alat proteksi tubuh, merujuk kerusakan jaringan pada proses inflamasi dan trauma pada nyeri akut. Pada nyeri fisiologik, nyeri memiliki tendensi untuk sembuh dan berlangsung terbatas selama nosisepsi masih ada, serta dianggap sebagai gejala penyakit. Pada nyeri kronik, fenomena allodinia, hiperalgesia, nyeri spontan bukan saja menjadi gejala tetapi merupakan penyakit tersendiri. Keadaan nyeri patologik terjadi ketika nosisepsi tetap timbul setelah penyembuhan usai dan tidak proporsional dengan kelainan fisik yang ada. Mekanisme maladaptif terjadi karena plastisitas saraf di tingkat perifer maupun sentral. Tingkat perifer, mekanisme ditimbulkan oleh sensitisasi nosiseptor, aktivitas ektopik termasuk timbulnya tunas-tunas baru di bagian distal lesi dan di ganglion radiks dorsalis saraf lesi, interaksi antara serabut saraf dan timbulnya reseptor adrenergik alfa-2. Pada tingkat sentral, mekanisme ditimbulkan oleh sensitasi sentral

berhubungan dengan reseptor glutamat paska sinaps, reorganisasi sentral dari serabut A beta, dan hilangnya kontrol inhibisi nyeri.⁶

2.1.3 Jalur nyeri

Sebagai penyederhanaan ilustrasi, nyeri dijalarkan melalui tiga neuron yang mentransmisikan stimulus noxius dari perifer ke korteks serebral. Neuron aferen pertama berlokasi di ganglion posterior spinalis, yang terletak dekat foramen vertebralis tiap segmen medulla spinalis. Tiap neuron punya satu akson yang bercabang, satu cabang berakhir di jaringan perifer yang diinervasi dan lainnya di kornu posterior medulla spinalis. Lalu di kornu posterior, neuron aferen pertama bersinaps dengan neuron ordo kedua yang mempunyai akson melintasi *midline* dan ascenden di kontralateral traktus spinothalamikus menuju thalamus. Neuron kedua bersinaps di nukleus thalamus dengan neuron ketiga, yang mana akan mengirimkan proyeksi melewati kapsula interna dan korona radiata ke girus *postcentral* korteks serebral.⁸

2.1.3.1 Neuron ordo pertama

Mayoritas neuron ordo pertama akan mengirimkan akhiran akson proksimal ke medulla spinalis melalui radiks posterior (sensorik) medulla spinalis pada masing-masing segmen servikal, thorakal, lumbar dan sakral. Beberapa serabut aferen yang tidak bermielin (serabut C) ditemukan memasuki medulla spinalis melalui kornu anterior (motorik), hal ini berdasarkan observasi pada beberapa pasien yang masih merasakan nyeri setelah dilakukan transeksi radiks

posterior (rhizotomi) dan melaporkan adanya nyeri yang menyertai saat adanya stimulasi kornu ventralis. Lalu di kornu posterior, selain bersinaps dengan neuron ordo kedua, akson neuron pertama juga mungkin bersinaps dengan interneuron, neuron simpatis, dan neuron kornu anterior (motorik).⁸

2.1.3.2 Neuron ordo kedua

Saat serabut aferen memasuki medulla spinalis, serabut-serabut ini menyesuaikan ukuran yang tadinya besar dan bermyelin menjadi sedang atau kecil dan tidak bermyelin. Serabut nyeri mungkin naik atau turun satu hingga tiga segmen medulla spinalis di traktus Lissauer sebelum bersinaps dengan neuron kedua di substansia grisea di ipsilateral kornu dorsalis. Pada beberapa hal, mereka berkomunikasi dengan neuron ordo kedua melewati interneuron.⁸

Substansia grisea medulla spinalis dibagi oleh Rexed menjadi 10 lamina. Enam lamina pertama yang berada di kornu dorsalis, menerima semua aktivitas saraf aferen, dan menunjukkan sisi utama untuk modulasi nyeri melalui jalur ascenden maupun descenden. Neuron kedua terdiri dari nosiseptif spesifik dan neuron *wide dynamic range* (WDR). Neuron-neuron nosiseptif spesifik hanya melayani stimulus noxious, tapi neuron WDR juga menerima input aferen non-noxious dari serabut A β , A δ , dan C. Neuron nosiseptif spesifik disusun secara somatotopikal pada lamina I. Neuron neuron tersebut pada keadaan normal adalah tenang dan hanya berespon pada stimulasi noxious yang berambang tinggi. Neuron WDR adalah tipe sel yang paling banyak di kornu posterior. Meskipun WDR ditemukan seluruhnya pada kornu posterior, WDR ini paling banyak berada di

lamina V. Pada stimulasi yang berulang, neuron WDR secara khas akan meningkatkannya secara eksponensial dan bertingkat.⁸

Kebanyakan serabut nosiseptif C mengirim secara kolateral ke atau berhenti pada neuron kedua di lamina I dan II, dan lebih sedikit di lamina V. Sebaliknya, serabut nosiseptif A δ bersinaps utamanya di lamina I dan V, dan lebih sedikit di lamina X. Lamina I merespon secara primer dari stimulus noxious (nosiseptif) dari jaringan kutaneus dan somatik dalam. Lamina II, yang juga dikenal dengan substansia gelatinosa, mengandung banyak interneuron dan dipercaya sebagai pemeran utama dalam proses dan modulasi input nosiseptif dari nosiseptor kutaneus. Hal ini menjadi menarik karena diketahui sebagai pemeran utama pada aksi opioid. Sedangkan lamina III dan IV menerima input sensorik non-nosiseptif.⁸

2.1.3.2.1 Traktus spinothalamikus

Akson-akson pada kebanyakan neuron kedua menyilang *midline* pada segmen yang sama (di kommisura anterior) sebelum mereka membentuk traktus spinothalamikus dan mengirim serabut-serabutnya ke thalamus, formatio reticularis, nukleus raphe magnus, dan substansia grisea *periaqueductal*. Traktus spinothalamikus sebagai jalur utama nyeri, berada pada anterolateral substansia alba medulla spinalis. Traktus ascending ini bisa dipisah menjadi traktus lateral dan medial. Traktus spinothalamikus lateral (neospinothalamikus) memproyeksikannya pada nukleus posterolateral ventral thalamus dan membawa aspek diskriminatif nyeri, seperti lokasi, intensitas, dan durasi. Sedangkan traktus

spinothalamikus medial (paleospinothalamikus) memproyeksikan ke thalamus medial yang bertanggung jawab untuk memediasi autonom dan persepsi emosional yang tidak menyenangkan dari nyeri. Beberapa serabut spinothalamikus juga memroyeksikan ke substansia grisea *periaqueductal* dan demikian mungkin menjadi hubungan yang penting antara jalur ascenden dan descenden. Serabut kolateral juga memproyeksikan ke sistem RAS dan hypothalamus.⁸

2.1.3.2.2 Jalur alternatif nyeri

Seperti sensasi epikritik, serabut nyeri naik secara difus, ipsilateral, dan kolateral. Sehingga jalur ascenden nyeri yang lainnya juga penting. Traktus spinoretikular juga berperan dalam mediasi terjadinya nyeri dan respons autonomnya. Traktus spinomesencephalikus juga penting dalam pengaktifan antinosiseptif, jalur descenden, karena juga mempunyai beberapa proyeksi ke substansia grisea *periaqueductal*. Traktus spinohipotalamik dan spinoensefalikus mengaktifasi hypothalamus dan mempengaruhi emosional. Traktus spinoservikal naik tidak menyilang ke nukleus servikal lateral, yang mana memberhentikan serabutnya di kontralateral thalamus; traktus ini dikenal sebagai traktus alternatif utama untuk nyeri. Terakhir, beberapa serabut di kolumna dorsalis (yang membawa serabut untuk rangsang sentuhan ringan dan propioseptif) juga bertanggung jawab pada nyeri, serabut-serabut ini naik secara medial dan ipsilateral.⁸

2.1.3.2.3 Integrasi dengan sistem simpatis dan motorik

Aferen visceral dan somatik berintegrasi penuh dengan sistem motor skeletal dan simpatis di medulla spinalis, batang otak, dan pusat yang lebih tinggi. Neuron aferen kornu dorsalis bersinaps secara langsung dan tidak langsung dengan neuron motorik kornu anterior. Sinaps-sinaps tersebut bertanggung jawab pada aktivitas refleks otot, yang diasosiasikan dengan nyeri. Sinaps-sinaps antara neuron aferen nosiseptif dan neuron simpatis di kolumna intermediolateral menghasilkan refleks simpatis yang memediasi adanya vasokonstriksi, spasme otot polos, dan rilisnya katekolamin secara lokal maupun dari medulla adrenal.⁸

2.1.3.3 Neuron ordo ketiga

Neuron ordo ketiga berada di thalamus dan mengirim serabut ke area somatosensorik I dan II di girus *postcentral* dari korteks parietal dan dinding superior dari fisura sylvii. Persepsi dan lokalisasi nyeri berada di area kortikal. Meskipun kebanyakan neuron dari nukleus-nukleus thalamik lateral memproyeksikan ke korteks somatosensori primer, beberapa dari nukleus-nukleus intralaminal dan medial memproyeksikan ke girus singulat anterior dan memediasi komponen emosional dari nyeri.⁸

2.1.4 Fisiologi nosisepsi

2.1.4.1 Nosiseptor

Nosiseptor ditandai dengan ambang batas yang tinggi untuk aktivasi dan pensinyalan intensitas rangsangan.⁸

Sensasi noksius sering dipecah menjadi dua komponen: sensasi yang cepat, tajam, dan terlokalisir dengan baik (nyeri pertama), yang dikonduksi dengan waktu yang pendek (0,1 detik) oleh serabut A δ ; dan sensasi yang lambat, tumpul, dan tidak terlokalisir dengan baik (nyeri kedua), yang dikonduksi oleh serabut C. Sebaliknya pada sensasi epikritik, yang mungkin ditransduksi oleh akhiran tertentu pada neuron aferen (misalnya korpus pacini untuk sentuhan), sensasi protopatik ditransduksi terutama oleh akhiran saraf bebas.⁸

Kebanyakan nosiseptor adalah akhiran saraf bebas yang merasakan panas dan mekanik serta kerusakan jaringan secara kimiawi. Tipenya terdiri dari (1) *Mechanonosiseptor*, (2) *Silent nociceptor*, (3) *Polymodal mechanoheat nociceptor*. Yang terakhir adalah yang paling sering berespons pada tekanan yang kuat, temperatur yang ekstrim, dan algogen (substansi yang menghasilkan nyeri). Setidaknya dua reseptor nosiseptor (kanal ion di akhiran saraf) telah diidentifikasi, VR1 dan VRL-1. Keduanya berespons pada temperatur tinggi. Algogen terdiri dari bradykinin, histamin, serotonin, H⁺, K⁺, beberapa prostaglandin, dan mungkin ATP. Capsaicin merangsang reseptor VR1. *Polymodal nociceptor* lambat beradaptasi pada sensitisasi panas dan tekanan yang kuat.⁸

Nosiseptor bisa terbagi menjadi tiga yaitu nosiseptor kutaneus, somatik dalam, dan visceral. Nosiseptor kutaneus terdapat pada kulit. Somatik dalam ada pada otot, tendon, fascia, dan tulang. Sedangkan yang dimaksud visceral adalah organ-organ dalam tubuh selain yang telah disebutkan.⁸

2.1.4.2 Mediator kimiawi nyeri

Beberapa neuropeptida dan asam amino eksitatorik yang berfungsi sebagai neurotransmitter pada neuron aferen menimbulkan adanya sensasi nyeri. Banyak neuron yang mengandung lebih dari satu neurotransmitter, yang dikorelasikan secara simultan. Peptida yang paling penting adalah substansi P (sP) dan *Calcitonin Gen-Related Peptide* (CGRP). Glutamat adalah asam amino eksitatorik paling penting.⁸

Stimulasi noxious sering diasosiasikan dengan sejumlah mediator inflamasi. Mediator inflamasi mungkin menyebabkan *directly algogenic* atau menimbulkan efek algogenik dari stimulus lain. Mediator kimiawi dari inflamasi memberikan efeknya pada kanal ion membran neuron nosiseptif melalui kopling langsung pada reseptor membran untuk substansi spesifik (ion hidrogen, ATP, serotonin 5-HT₃) atau lebih sering melalui mekanisme tak langsung yang dimediasi oleh *intracellular second messenger* (bradykinin, sitokin, prostanoide, histamin H₁, serotonin 5-HT₁). Beberapa aksi mediator pada bagian-bagian lain neuron mengontrol ekspresi protein reseptor dan kanal ion atau mengontrol lepasnya mediator dari sel-sel lain. Banyak sel inflamasi mengekspresikan reseptor untuk neuropeptida yang dirilis dari akhiran saraf perifer (substansi P, CGRP). Mediator lain seperti *platelet-activating factor* (PAF) memberikan kontribusi aksi pada pembuluh darah dan sel-sel inflamasi untuk memberikan vasodilatasi arteriolar yang lama.^{8,9}

Bradykinin adalah agen algogenik poten yang juga mensensitisasi nosiseptor pada aksi lain algogenik, meningkatkan permeabilitas vaskuler dan

meningkatkan kemotaksis leukosit. Aktivasi reseptor bradykinin akan merilis prostaglandin dari serabut simpatis. Sisi penempelan bradykinin ditemukan pada serabut saraf sensoris dan di kornu dorsalis. Dua sub tipe reseptor bradykinin telah ditemukan dan keduanya adalah superfamili protein G yaitu BK-1 dan BK-2.⁹

Katekolamin dilibatkan dalam nosiseptif di segmen medulla spinalis, dan efeknya dimediasi oleh α_2 -adrenoreseptor.⁹

Sitokin adalah peptida yang secara regular diproduksi di semua sel. Sitokin ini mempunyai aksi pleiotropik; sitokin anti inflamasi dan *growth factor* berkontribusi pada hiperalgesia inflamasi. Pelepasan TNF- α distimulasi bradykinin. Stimulasi ini akan menghasilkan IL-1 dan IL-6, yang akan menginduksi adanya hiperalgesia melalui produksi produk-produk siklooksigenase. Efek IL-8 dimediasi melalui serabut saraf simpatis.⁹

Histamin dilepaskan dari sel yang rusak dan sel mast dalam respons kepada sP dan NGF yang menyebabkan aktivasi nosiseptor, vasodilatasi, dan edema.⁹

Serotonin dilepaskan oleh platelet dalam respon pada PAF adalah *directly algogenic* dan meningkatkan efek nosisepsi bradykinin pada saraf sensoris. Serotonin yang terlibat adalah 5-HT₁ dan 5-HT₃.⁹

Proton ada pada jaringan rusak yang inflamasinya menimbulkan eksudat sehingga bersifat asam yang akan meningkatkan aksi algogenik.⁹

Prostaglandin dalam mekanisme berasal dari kerusakan jaringan yang akan melepas fosfolipid dari membran sel yang dipecah oleh fosfolipase untuk membentuk asam arakidonat. Oksidasi asam arakidonat yang dikatalasi

siklooksigenase menghasilkan siklus prostaglandin. Enzim siklooksigenase dikode oleh dua enzim (COX-1 dan COX-2). COX-1 diproduksi oleh sel normal juga, karena prostaglandin ini juga penting untuk fungsi perlindungan misalnya produksi mukosa gaster dan perbaikan aliran darah ginjal. COX-2 adalah bentuk terinduksi dari enzim yang diasosiasikan dengan inflamasi. COX-2 diinduksi dalam sel endotel, makrofag dan fibroblast synovial, sel mast, kondrosit, dan osteoblas setelah trauma jaringan oleh agen inflamasi. Prostaglandin mensensitisasi nosiseptor pada aksi substansi algogenik lain dan pada stimulasi mekanis.⁹

Leukotrien adalah produk lipooksigenase dari metabolisme asam arakidonat yang juga mempunyai properti algogenik.⁹

2.1.4.3 Modulasi nyeri

Modulasi nyeri terjadi secara perifer di nosiseptor, medulla spinalis, atau di struktur supraspinal. Modulasi ini bisa berupa fasilitasi atau inhibisi nyeri.⁸

2.1.4.3.1 Modulasi perifer

Nosiseptor dan neuron-neuronnya menggambarkan sensitisasi mengikuti stimulasi yang berulang. Sensitisasi mungkin dimanifestasikan sebagai peningkatan respon pada stimulasi noxious atau kemampuan reaksi yang baru didapat pada stimulus yang berjarak lebih luas, termasuk stimulus non-noxious.⁸

1) Hiperalgnesia primer

Sensitisasi nosiseptor menghasilkan penurunan ambang batas, peningkatan frekuensi berespons pada intensitas stimulus yang sama, dan penurunan latensi respons. Sensitisasi paling sering terjadi bersamaan dengan adanya trauma atau panas. Hiperalgnesia primer dimediasi oleh pelepasan algogenik dari jaringan yang rusak. Histamin dilepas dari sel mast, basofil, dan platelet. Sedangkan serotonin dilepas dari sel mast dan platelet. Bradykinin dilepas dari jaringan mengikuti aktivasi dari faktor XII. Bradykinin mengaktifasi akhiran saraf bebas melalui reseptor spesifik (B1 dan B2).⁸

Prostaglandin diproduksi mengikuti kerusakan jaringan melalui aksi dari fosfolipase A₂ pada fosfolipid yang dilepas dari membran sel untuk membentuk asam arakidonat. Jalur siklooksigenase (COX) pada akhirnya dikonversi menjadi endoperoksida, yang akan diubah menjadi prostasiklin dan prostaglandin E₂ (PGE₂). PGE₂ mengaktifasi secara langsung akhiran saraf bebas, sedangkan prostasiklin berpotensi menjadikan edema dari adanya bradykinin. Jalur leukotrien mengkonversi asam arakidonat pada komponen hidroperoksi, yang pada akhirnya dikonversi menjadi leukotrien. Agen farmakologis seperti asam salisilat (aspirin), parasetamol, atau NSAIDs menghasilkan analgesia melalui inhibisi COX. Efek analgesik dari kortikosteroid kemungkinan besar menghasilkan inhibisi pada produksi prostaglandin dengan membloke aktivasi fosfolipase A₂.⁸

2) Hiperalgnesia sekunder

Inflamasi neurogenik, juga disebut hiperalgnesia sekunder, berperan penting dalam sensitisasi perifer yang disebabkan oleh trauma, bermanifestasi dalam

tiga respons yaitu adanya kemerahan di sekitar lokasi trauma, edema lokal jaringan, dan sensitisasi pada stimulus noxious. Hiperalgnesia sekunder utamanya disebabkan oleh pelepasan sP dan mungkin juga CGRP dari akson-akson kolateral dari neuron aferen primer. Substansi P mendegradulasi histamin dan 5-HT, vasodilatasi pembuluh darah, menyebabkan edema jaringan, dan menginduksi pembentukan leukotrien. Kandungan capsaicin, yang didapatkan dari paprika hungaria, mampu mendegradulasi dan mendepleksi sP. Ketika diaplikasikan topikal, capsaicin mampu mengurangi inflamasi neurogenik dan berguna untuk pasien neuralgia post herpetik.⁸

2.1.4.3.2 Modulasi sentral

1) Fasilitasi

Ada tiga mekanisme yang bertanggung jawab pada sensitisasi sentral di medulla spinalis:⁸

- a. Pengakhiran dan sensitisasi neuron kedua. Neuron WDR meningkatkan frekuensi *discharge* dengan rangsangan berulang yang sama, menunjukkan *discharge* yang berkepanjangan, meskipun masukan aferen serabut C telah dihentikan.
- b. Perluasan lapang reseptor. Neuron kornu posterior meningkatkan lapang reseptif pada neuron-neuron yang berdekatan untuk menjadi responsif pada rangsangan (entah noxious maupun bukan) yang dimana sebelumnya tidak responsif.

- c. Hipereksitabilitas refleks fleksi. Peningkatan refleks fleksi terjadi secara ipsilateral dan kontralateral.

Mediator neurokimia sensitisasi sentral meliputi sP, CGRP, *vasoactive intestinal peptide* (VIP), *cholecystikinine* (CCK), angiotensin, dan galanin serta asam amino eksitator L-glutamat dan L-aspartat. Substansi-substansi pencetus ini mengubah eksitabilitas membran dengan berinteraksi pada G protein (reseptor membran di neuron), mengaktifkan *intracellular second messenger*. Jalur yang paling sering adalah peningkatan konsentrasi kalsium intraselular.⁸

Glutamat dan aspartat memerankan fungsi paling penting, melalui mekanisme aktivasi reseptor N-methyl-D-aspartate (NMDA) dan non-NMDA. Asam-asam amino ini bertanggung jawab besar pada induksi sensitisasi sentral. Aktivasi reseptor NMDA meningkatkan konsentrasi kalsium intraseluler di neuron spinal dan aktivasi fosfolipase C (PLC). Peningkatan konsentrasi kalsium intraseluler akan mengaktifkan fosfolipase A₂ (PLA₂), mengkatalisis konversi fosfatidilkolin (PC) menjadi asam arakidonat (AA), dan menginduksi pembentukan prostaglandin. PLC mengkatalisis hidrolisa fosfatidilinositol 4,5-bifosfat (PIP₂) untuk memproduksi inositol trifosfat (IP₃) dan diasilgliserol (DAG), yang berfungsi sebagai *second messenger*; DAG ini lalu mengaktifkan protein kinase C (PKC).⁸

Aktivasi reseptor NMDA juga menginduksi *nitric oxide synthetase*, menghasilkan pembentukan nitrit oksida. Prostaglandin dan nitrit oksida memfasilitasi pelepasan asam amino eksitatorik di medulla spinalis. Oleh karena

itu, inhibitor COX seperti ASA dan NSAIDs merupakan analgesik yang beraksi di medulla spinalis.⁸

2) Inhibisi

Transmisi input nosiseptif di medulla spinalis bisa dihambat oleh aktivitas di spinal itu sendiri yaitu dengan aktivitas neural descendens dari pusat supraspinal.⁸

a. Inhibisi segmental

Aktivasi serabut aferen besar yang melayani sensasi epikritik menghambat aktivitas neuron WDR dan traktus spinothalamikus. Begitu juga aktivasi rangsangan noxious pada bagian *noncontiguous* tubuh akan menghambat neuron-neuron WDR pada bagian lain. Sehingga bisa disimpulkan nyeri pada satu bagian bisa menghambat nyeri pada bagian-bagian lainnya. Dua pengamatan ini mendukung teori “*gate*” untuk nyeri di medulla spinalis.⁸

Glisin dan *γ-aminobutyric acid* (GABA) adalah asam amino yang berfungsi sebagai neurotransmitter inhibitor. Dua asam amino ini mempunyai peranan penting dalam penghambatan segmental di medulla spinalis. Antagonisme pada glisin dan GABA menghasilkan fasilitasi kuat pada neuron WDR dan menghasilkan alodinia dan hiperesthesia. Ada dua subtipe reseptor GABA yaitu GABA_A dan GABA_B. Inhibisi segmental dimediasi oleh aktivitas reseptor GABA_B yang meningkatkan konduktansi K⁺ melewati membran sel. Reseptor GABA_A berfungsi sebagai kanal Cl⁻ yang meningkatkan konduktansi Cl⁻ melewati sel membran. Aktivasi reseptor glisin meningkatkan konduktansi Cl⁻

melewati sel membran. Aksi glisin lebih kompleks daripada GABA, karena pembentuknya juga mempunyai efek eksitator atau fasilitator pada reseptor NMDA.⁸

Adenosin memodulasi aktivitas nosiseptif pada kornu posterior. Setidaknya ada dua reseptor yang diketahui: A₁ yang menghambat adenilsiklase, dan A₂ yang merangsang adenilsiklase. Reseptor A₁ memediasi aksi antinoseptif adenosine. Methilxantin mampu mengembalikan efek ini melalui inhibisi fosfodiesterase.⁸

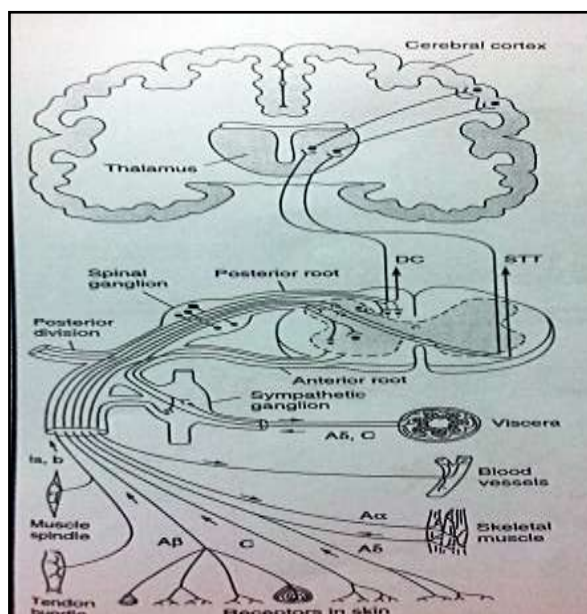
b. Inhibisi supraspinal

Beberapa struktur supraspinal mengirimkan serabut-serabut menuruni medulla spinalis untuk menghambat nyeri di kornu posterior. Bagian yang penting untuk jalur descendens ini meliputi substansia grisea *periaqueductal*, formatio reticularis, dan nukleus *raphe magna* (NRM). Stimulasi area substansia abu-abu *periaqueductal* di batang otak memproduksi analgesia yang luas pada manusia. Akson-akson dari traktusnya beraksi secara presinaps pada neuron aferen primer dan secara postsinaps pada neuron sekunder (atau interneuron). Jalur-jalur ini memediasi aksi antinoseptif melalui α_2 -adrenergik, serotonergik, dan mekanisme reseptor opiat (μ , δ , dan κ). Peranan monoamino dalam inhibisi nyeri menerangkan aksi analgesik dari antidepresan yang mengblok *reuptake* katekolamin dan serotonin. Aktivitas reseptor-reseptor ini mengaktivasi *secondary intracellular messenger*, membuka kanal K⁺, dan menghambat peningkatan konsentrasi kalsium intraseluler.⁸

Jalur penghambatan adrenergik berasal dari area substansia grisea *periaqueductal* dan *formatio reticularis*. Norepinefrin memediasi aksi ini melalui aktivasi presinaps atau postsinaps reseptor α_2 . Bagian inhibisi secara descendens dari substansia grisea *periaqueductal* disampaikan pertama kali menuju NRM dan *formatio retikularis* kemudian menyampaikan pesan inhibisi kepada neuron-neuron kornu posterior melalui funikulus dorsolateral.⁸

Sistem opiat endogen (NRM dan *formatio retikularis*) beraksi melalui methionin enkefalin, leusin enkefalin, dan β -endorfin, yang mana berlawanan kerjanya dengan naloxon. Opioid beraksi secara presinaps untuk hiperpolarisasi neuron aferen primer dan menghambat pelepasan substansi P. Sebaliknya, opioid eksogen beraksi secara postsinaps pada neuron ordo kedua (sekunder) atau interneuron pada substansia gelatinosa.⁸

Jalur nyeri dan neuron-neuronnya ditampilkan dalam gambar 2 berikut:



Gambar 2. Jalur nyeri. Dikutip dari: Edward GM Jr et al, Clinical Anesthesiology,

2.1.5 Respons sistemik pada nyeri

2.1.5.1 Nyeri akut

Nyeri akut diasosiasikan dengan respons stres neuroendokrin yang proporsional pada intensitas nyeri. Jalur nyeri yang memediasi aferennya sudah dibahas di atas sebelumnya. Sedangkan untuk eferennya dimediasi oleh saraf simpatis dan saraf endokrin. Aktivasi simpatis meningkatkan tonus eferen simpatis pada semua visceral dan melepaskan katekolamin dari medulla adrenal. Respons hormonal berasal dari peningkatan tonus simpatis dan refleksi yang dimediasi oleh hipotalamus.⁸

Operasi minor atau superfisial diasosiasikan dengan stres yang kecil atau bahkan tidak ada, sedangkan kebanyakan operasi abdomen atas atau thoraks akan menimbulkan stres yang cukup besar. Nyeri yang menyertai operasi abdomen dan thoraks ataupun trauma mempunyai efek langsung pada fungsi respirasi. Imobilisasi atau tirah baring menyebabkan nyeri pada sisi perifer yang juga secara tidak langsung berefek pada fungsi respirasi begitu juga fungsi hematologi. Nyeri akut yang cukup parah, dimanapun lokasinya, dapat berefek pada setiap fungsi organ dan bisa berakibat meningkatnya resiko morbiditas dan mortalitas pasca operasi.⁸

1) Efek kardiovaskuler

Efek kardiovaskuler sering menonjol, ditandai adanya hipertensi, takikardi, peningkatan iritabilitas miokardial, dan peningkatan resistensi vaskuler sistemik. *Cardiac output* akan meningkat pada kebanyakan orang normal, tapi akan menurun pada pasien dengan kelainan fungsi ventrikel. Karena peningkatan

pada kebutuhan oksigen myokardial. Nyeri bisa memperburuk iskemik myokardial.⁸

2) Efek respirasi

Peningkatan konsumsi oksigen total tubuh dan produksi karbon dioksida mengharuskan adanya peningkatan ventilasi bersamaan. Peningkatan kerja pernapasan akan lebih parah jika pasien sudah disertai penyakit paru sebelumnya. Nyeri yang disebabkan oleh insisi abdomen atau thoraks bisa mempengaruhi fungsi pulmo. Penurunan pergerakan dinding dada akan mengurangi volume tidal dan kapasitas residu, yang nantinya akan mengarah pada atelektasis, *intrapulmonary shunting*, hipoksemia, dan yang lebih jarang mungkin juga bisa terjadi hipoventilasi. Reduksi pada kapasitas vital akan mengganggu batuk dan pembersihan sekret. Tanpa memperhatikan lokasi nyeri, tirah baring yang lama atau kurangnya pergerakan yang sangat lama akan menghasilkan perubahan yang mirip dalam fungsi pernapasan.⁸

3) Efek gastrointestinal dan urinaria

Peningkatan simpatis akan meningkatkan tonus sphincter dan menurunkan motilitas intestinal dan urinaria, serta akan mengarah pada adanya ileus atau retensi urin. Hipersekreasi asam lambung akan mengarah pada adanya ulserasi, dan bersamaan dengan penurunan motilitas, dan berpotensi sebagai predisposisi pasien mengalami pneumonitis karena aspirasi yang parah. Mual, muntah, dan konstipasi sering terjadi. Distensi abdomen lebih lanjut akan memperburuk disfungsi dan volume paru.⁸

4) Efek endokrin

Hormon merespons stres dengan meningkatkan hormon katabolik (katekolamin, kortisol, dan glukagon) dan menurunkan hormon anabolik (insulin dan testosteron). Pasien akan mengalami keseimbangan nitrogen yang negatif, intoleransi karbohidrat, dan meningkatnya lipolisis. Peningkatan kortisol, bersama dengan meningkatnya renin, aldosteron, angiotensin, dan hormon antidiuretik menghasilkan terjadinya retensi natrium, retensi air, dan ekspansi sekunder ke interstitial.⁸

5) Efek hematologi

Stres akan meningkatkan perlekatan platelet, penurunan fibrinolisis, dan hiperkoagulasi.⁸

6) Efek imun

Respons stres akan menghasilkan leukositosis dengan limfopenia dan dilaporkan adanya penurunan RES (*Rethiculo Endothelial System*) yang selanjutnya akan menjadi predisposisi untuk pasien pada terjadinya infeksi.⁸

7) Sensasi umum

Reaksi yang paling sering pada nyeri akut adalah anxietas. Gangguan tidur juga sering terjadi. Ketika durasi nyeri memanjang, pasien tidak terjadi depresi. Justru beberapa pasien akan beraksi marah yang sering ditujukan langsung pada staf medis.⁸

2.1.5.2 Nyeri kronis

Respons neuroendokrin akibat stres biasanya sudah banyak berkurang atau sudah tak ada pada kebanyakan pasien dengan nyeri kronis. Respons stres pada umumnya dapat diobservasi hanya pada pasien dengan nyeri berulang yang parah yang disebabkan oleh mekanisme perifer (nosiseptif) dan pada pasien dengan mekanisme sentral yang menonjol seperti nyeri yang berhubungan dengan paraplegia. Gangguan tidur dan gangguan afeksi, serta adanya depresi biasanya sering terjadi dan menonjol. Beberapa pasien juga ada yang memperlihatkan adanya gejala perubahan nafsu makan (meningkat atau menurun) dan stres pada hubungan sosial.⁸

2.1.6 Nyeri operasi

Nyeri operasi merupakan keadaan yang sudah terduga sebelumnya, akibat trauma dan proses inflamasi, terutama bersifat nosiseptif, pada waktu istirahat dan seringkali bertambah pada waktu bergerak. Nyeri operasi dibedakan dari nyeri tipe lain yang biasanya nyeri operasi ini bersifat sementara, dengan perbaikan yang cukup progresif dalam jangka waktu pendek. Komponen afektif biasanya masih berada pada tingkat anxietas, dan dalam hal ini pemberian terapi analgesik tidak boleh ditunda. Nyeri kronis adalah nyeri yang persisten, sering dengan intensitas yang fluktuatif, dan komponen afektif lebih mengacu pada elemen depresi yang lebih besar. Oleh karena itu, penanganan nyeri akut lebih mudah daripada nyeri kronis.⁶

2.1.7 Faktor yang mempengaruhi nyeri pasca operasi

Antara sepertiga hingga setengah dari semua pasien pasca operasi mengalami nyeri pasca operasi yang signifikan. Insidensi dan keparahan dari nyeri operasi akut tergantung dari letak bagian yang di operasi, usia, jenis kelamin, ras, premedikasi, dan faktor psikologis.⁹

1) Lokasi operasi

Setiap jenis operasi pada lokasi yang berbeda, tentu akan memberikan durasi dan tingkatan nyeri yang berbeda-beda. Hal ini juga yang akan mendasari berapa lama analgesik akan diberikan pada pasien.¹⁰

Penilaian terhadap tingkat nyeri yang paling sering adalah menggunakan VAS yaitu berupa garis 10 cm horizontal atau vertikal dengan poin pada tiap ujungnya “tidak nyeri” dan “paling nyeri”. Pasien akan diminta untuk meletakkan tanda di antara garis tersebut kemudian akan dipresentasikan seberapa tingkat nyerinya.¹⁰

Selain VAS, ada pula penilaian tingkat nyeri pasca operasi berdasarkan konsep yang lebih mudah yaitu:¹⁰

1. Masih dapat terjaga atau tidak tertidur dengan nyaman.
2. *Slight pain*
3. *Moderate pain* – mulai mengganggu pasien, tapi masih bisa terkontrol, dan pasien biasanya meminta pereda rasa sakit.
4. *Severe pain* – didominasi dengan kesadaran dan meminta pereda rasa sakit sesegera mungkin.

Tabel 2. Rata-rata durasi dan tingkat nyeri pasca operasi¹⁷

| Lokasi operasi | Rata-rata durasi penggunaan analgesik | Tingkat nyeri |
|--------------------------|---------------------------------------|---------------|
| Abdomen | | |
| Atas | 48-72 jam | 3 |
| Bawah | Hingga 48 jam | 2 |
| Inguinal | Hingga 36 jam | 1 |
| Thoraks | 72-96 jam | 4 |
| Ekstremitas | 24-36 jam | 2 |
| Faciomaxilla | Hingga 48 jam | 2 |
| Truncus (bagian dinding) | Hingga 24 jam | 1 |
| Perineal | 24-48 jam | 2 |
| Panggul | Hingga 48 jam | 2 |

2) Usia

Evidence based yang menyatakan hubungan usia dengan nyeri menunjukkan efek penuaan pada pengalaman nyeri seseorang sangat kompleks. Sebagai contoh, penelitian yang mengamati efek usia tua pada ambang batas nyeri. Penelitian tersebut menyatakan bahwa ada peningkatan ambang batas nyeri pada usia tua. Mirip penelitian yang dilakukan Lautenbacher, usia bisa merubah persepsi nyeri, yang disimpulkan bahwa persepsi nyeri pada usia tua mirip dengan perubahan stimulus yang spesifik.¹¹

Konsisten pada modalitas sensoris yang lain, perubahan anatomis dan fisiologis yang terkait usia telah didokumentasikan pada studi manusia dan hewan untuk sistem somatosensoris. Sebagai contoh, saraf perifer menunjukkan reduksi dari serabut yang bermyelin maupun tidak bermyelin seperti tanda-tanda kerusakan termasuk degenerasi Wallerian. Jumlah dan ukuran neuron sensoris di ganglion radiks posterior meningkat pada awal usia dewasa, puncaknya pada *mid-life*, dan setelah itu akan menurun. Usia berhubungan dengan jumlah pengurangan

aferen perifer, hal tersebut ditunjukkan dari demyelinisasi bersamaan dengan peningkatan inflamasi adalah mirip dengan perubahan patologis yang terjadi mengikuti kerusakan jaringan dan saraf pada hewan yang lebih muda. Oleh karena itu, ada keyakinan bahwa mungkin ada kesamaan secara mekanis antara perubahan patofisiologi yang mendasari timbulnya nyeri neuropatik dan perubahan nosisepsi yang terkait dengan usia.¹²

Perubahan perifer pada anatomi substrat bertanggung jawab pada somatosensasi, ekspresi yang diubah pada neurotransmitter dan reseptor diobservasi pada medulla spinalis hewan yang sudah tua maupun material post mortem manusia. Sebagai contoh, dalam studi imunohistokimia menyatakan adanya penurunan CGRP, substansi P, nitrit oksida, dan somatostatin pada kornu posterior tikus. *Evidence based* dari keterkaitan usia dengan kehilangan serotonin dan nonadrenergik terminal secara progresif di kornu posterior juga menyatakan potensiasi pada perubahan dalam jalur modulasi descendens. Pada kenyataannya hal tersebut juga dinyatakan keterkaitan usia meningkatkan sensitivitas mungkin menghasilkan plastisitas pada proses nosiseptif spinal yang terkait pada penurunan fungsional jalur modalitas descendens. Penurunan jumlah reseptor opioid dan efikasi opioid yang memediasi antinosisepsi juga berkontribusi pada keterkaitannya dengan usia, akan mengubah ekspresi dan status fungsional sel glia spinal yang menambahkan gagasan berkembang pada perubahan patofisiologi yang bertanggung jawab pada perubahan terkait usia pada sensitivitas nyeri. Meskipun banyak perubahan anatomis pada substrat dari nosisepsi yang dinyatakan berperan pada peranan penting dalam ekspresi yang terkait dengan

perubahan usia dalam sensitivitas, tapi tidak bisa dilupakan tentang perubahan molekuler dalam ekspresi gen pada faktor trofis, neuropeptida, molekul adhesi sel, kanal ion, atau gen yang terkait fungsi mitokondria dan kalsium memegang sebagai faktor kontribusi tambahan.¹²

3) Jenis kelamin

Banyak studi melaporkan bahwa wanita mempunyai level nyeri yang lebih tinggi, frekuensi nyeri yang lebih sering, dan durasi nyeri yang lebih lama dibandingkan pria. Wanita juga lebih mungkin untuk mengalami nyeri rekuren, dan juga mungkin peningkatan resiko disabilitas dari timbulnya nyeri.¹³

4) Ras

Sebuah studi menyatakan bahwa ras Asia lebih sensitif pada nyeri dibandingkan dengan ras kulit putih. Ras kulit putih dinyatakan lebih sensitif dibandingkan ras kulit hitam.¹⁴

5) Premedikasi

Definisi dari premedikasi sendiri adalah obat-obat yang diberikan pre operasi dengan tujuan untuk mengurangi ketakutan dan anxietas serta memfasilitasi induksi, perbaikan, dan pemulihan dari anesthesia. Hal-hal yang berkaitan dengan tujuan tersebut di antaranya adalah meningkatkan efek hipnotis dari agen anesthesia umum, mengurangi mual dan muntah pasca operasi, menghilangkan ketakutan dan anxietas, mengurangi sekret, menghasilkan analgesia, menghasilkan amnesia, mencegah bronkospasme, mengurangi volume dan meningkatkan pH cairan gaster, mencegah aspirasi, melemahkan refleksi vagal, dan memperbaiki stabilitas hemodinamik.¹⁵

Analgesik akan diberikan pre operatif untuk pasien yang merasakan kondisi sangat nyeri, atau siapapun yang membutuhkan dilakukannya prosedur nyeri sebelum induksi anesthesia. Sebagai tambahan untuk efek psikologis, pemberian analgesik bisa memberikan manfaat psikologis mengurangi nyeri. Sebagai contoh, studi sebelumnya tentang antisipasi dan pengalaman nyeri yang menggunakan MRI untuk mempelajari respons neural pada region otak yang sensitif pada nyeri, mendukung hipotesis riset bahwa meskipun placebo digunakan, pengalaman nyeri bisa diubah melalui ekspektasi dari perbaikan nyeri.¹⁵

6) Faktor psikologis

Respons emosional pada nyeri melibatkan girus cingulat anterior dan korteks prefrontal ventral kanan. Sirkuit serotonin dan norepinefrin juga terlibat dalam modulasi stimulus sensoris, yang mungkin mempengaruhi bagaimana depresi dan pengobatan antidepresan berefek pada persepsi nyeri.¹⁶

Memfokuskan atensi pada nyeri akan memperburuk nyeri. Pasien yang mempunyai preokupasi somatik atau hipokondriasis akan mengalami keadaan waspada berlebihan pada sensasi tubuh. Hal ini disertai dengan amplifikasi rasa nyeri dari sensasi yang mereka rasakan.¹⁶

Anxietas, ketakutan, dan kehilangan kontrol berkontribusi pada penderitaan pasien. Mengatasi anxietas dan memberikan dukungan psikologis menunjukkan perbaikan nyeri dan mengurangi penggunaan analgesik.¹⁶

Pasien yang mempunyai level rendah dalam mengingat nyeri biasanya mengalami nyeri lebih buruk. Hampir semua pasien dengan keadaan tersebut yang

diberi penatalaksanaan nyeri, masih saja menunjukkan skala nyeri yang lebih buruk.¹⁶

Nyeri bisa menjadi respons yang dipelajari, lebih dari permasalahan fisik. Pasien bisa mempelajari untuk merasakan sejumlah nyeri yang berbeda dengan melihat orang lain. Hasilnya, subjek ini dilaporkan rata-rata membutuhkan stimulus 3,48 kali lebih besar dari kelompok kontrol.¹⁶

Ekspektasi pasien tentang seberapa besar nyeri yang seharusnya mereka punya juga berpengaruh pada seberapa besar nyeri yang mereka rasakan dan respons mereka pada penatalaksanaan nyeri.¹⁶

Isu psikososial lainnya, seperti apa yang pasien percaya tentang nyerinya, kemampuannya koping, kecenderungan mereka untuk *catastrophize*, efikasi diri, lokus atau kontrol, dan keterlibatan mereka pada peranan sakit, semuanya mempunyai dampak pada seberapa besar nyeri yang pasien rasakan, dan bagaimana hal tersebut mampu mempengaruhinya.¹⁶

Tingkah laku nyeri seperti menjaga, menahan, menggosok, menyeringai, meringis, dan mengeluh, dilaporkan berpengaruh kuat pada faktor psikologis. Tingkah laku semacam ini dapat menyebabkan pasien merasa lebih nyeri. Menghilangkan tingkah laku semacam itu akan bisa memperbaiki nyeri.¹⁶

Secara keseluruhan, beberapa morbiditas psikiatri dipresentasikan mencapai 67% pada pasien nyeri kronis. Gangguan kepribadian ditemukan pada 31%-59% pada pasien nyeri kronis. Sekitar 70% nya ditemukan adanya gangguan kepribadian histeris, serta 8% nya ditemukan gangguan kepribadian *sociopathic*.¹⁶

Gangguan somatoform adalah kondisi dimana adanya gejala fisik menyatakan suatu kondisi medis umum, tapi tak bisa diterangkan oleh kondisi apapun. Di antara gangguan somatoform, “gangguan nyeri yang dikaitkan dengan faktor psikologis” secara spesifik dalam DSM IV adalah suatu kondisi klinis dimana nyeri adalah fokusnya dan faktor psikologis adalah pemeran utama pada onset, keparahan, perbaikan, atau eksaserbasi. Gangguan nyeri yang dikaitkan dengan faktor psikologis ditemukan sekitar 88% pada nyeri klinis. Kebanyakan pasien somatoform mengalami nyeri yang menyebar pada area baru dari sisi luka, padahal hal tersebut tidak terjadi pada pasien yang mempunyai tanda objektif pada luka.¹⁶

Sebuah studi pada pasien nyeri kronis pengguna opioid, 61% ditemukan mempunyai depresi mayor. Hal ini menunjukkan bahwa nyeri dapat menyebabkan depresi dan depresi pun dapat menyebabkan nyeri. Namun depresi diketahui membuat nyeri pasien lebih buruk. Pasien yang mempunyai gejala depresi subklinis dilaporkan mengalami nyeri lebih tinggi pada pasca operasi. Mengatasi depresi dapat memperbaiki nyeri, karena depresi adalah kondisi komorbid yang membutuhkan pengobatan bersamaan.¹⁶

2.1.8 Komplikasi nyeri pasca operasi

Nyeri pasca operasi yang tidak diatasi akan mengakibatkan pemulihan pasca operasi yang tertunda, peningkatan morbiditas pasca operasi, pengembalian fungsi normal tertunda, terbatasnya mobilitas dengan resiko thromboemboli dan respons katekolamin yang tinggi mampu meningkatkan konsumsi oksigen. Nyeri

yang tidak terkontrol bisa menjadi penyebab utama disfungsi pulmonal pasca operasi dengan turunnya pembersihan sekret (sputum), atelektasis, ketidakseimbangan perfusi, *shunting venous*, penurunan kapasitas residual, yang semuanya berkontribusi pada hipoksia.⁸

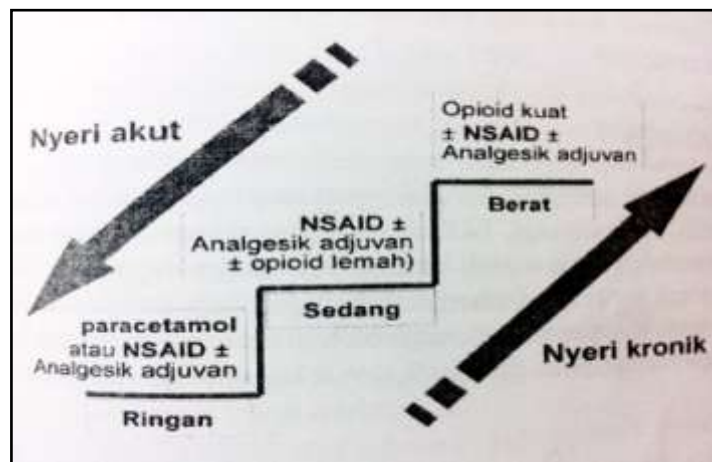
2.1.9 Konsep penanggulangan nyeri operasi

1) Analgesik balans atau analgesik multi modal

Konsep ini merujuk pada perjalanan nyeri nosisepsi dan penggunaan NSAID pada proses transduksi, anestetik lokal pada proses transmisi, dan opioid pada proses modulasi dan persepsi.⁶

2) Konsep penanganan nyeri akut

Nyeri akut hebat memicu kejadian nyeri kronik di kemudian hari, penyebab penting respon stres dan alasan humanitas maka nyeri operasi harus ditanggulangi berbeda dengan nyeri kronik berdasar *three step analgesic ladder* WHO. Nyeri operasi berat umumnya berlangsung 24 jam, minimal pada hari ke 3-4 dan tak lebih dari 7 hari. Prinsip terapi nyeri akut adalah *descending the ladder*. Konsep penanganan nyeri ada pada gambar 3 berikut:⁶



Gambar 3. *Three step analgesic ladder*. Dikutip dari: Soenarjo et al, Anestesiologi, 2013.⁶

3) Konsep analgesi preemtif

Konsep ini merujuk pada pemberian obat sebelum nyeri tersebut terjadi berhubungan dengan pencegahan plastisitas susunan saraf pusat. Kecuali penggunaan blok saraf seperti pada blok spinal atau epidural sebelum pembedahan elektif maka penggunaan opioid atau NSAID memberikan hasil kontroversial selama ini. Mengingat kata kunci plastisitas saraf sentral adalah peran reseptor NMDA, maka anti reseptor NMDA seperti ketamin adalah obat yang memiliki arti penggunaan klinik meskipun kurang populer akibat efek psikomimetik.⁶

4) Kateter kontinyu analgesik regional

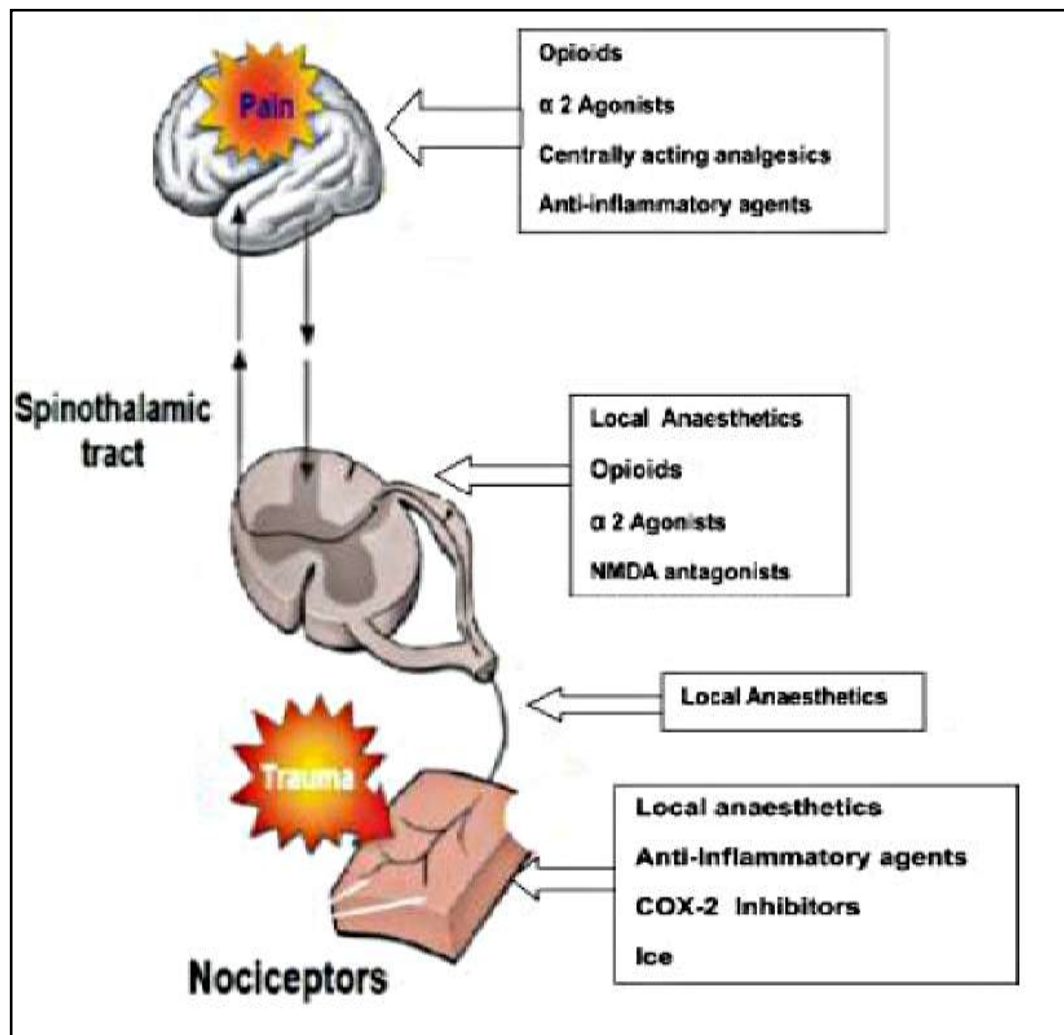
Penggunaan kateter epidural pada penatalaksanaan nyeri perioperasi mendapatkan tempat pada torakotomi dan laparotomi abdomen atas. Sedangkan penggunaan kateter pada blok regional seperti blok pleksus brakhialis kontinyu dikerjakan di berbagai negara.⁶

5) Konsep *Patient Controlled Analgesia* (PCA)

Konsep ini menyediakan infus tetap sediaan analgetik sehingga pemberian analgetik tetap berada dalam jendela terapeutik obat, infus bolus analgetik dalam jumlah tertentu yang bisa diberikan oleh pasien sendiri sehingga memberikan kepercayaan dan rasa nyaman penderita dan pengaman kunci infus sehingga pemberian infus bolus dan infus tetap terjaga pada dosis yang telah ditetapkan sebelum program pengobatan.⁶

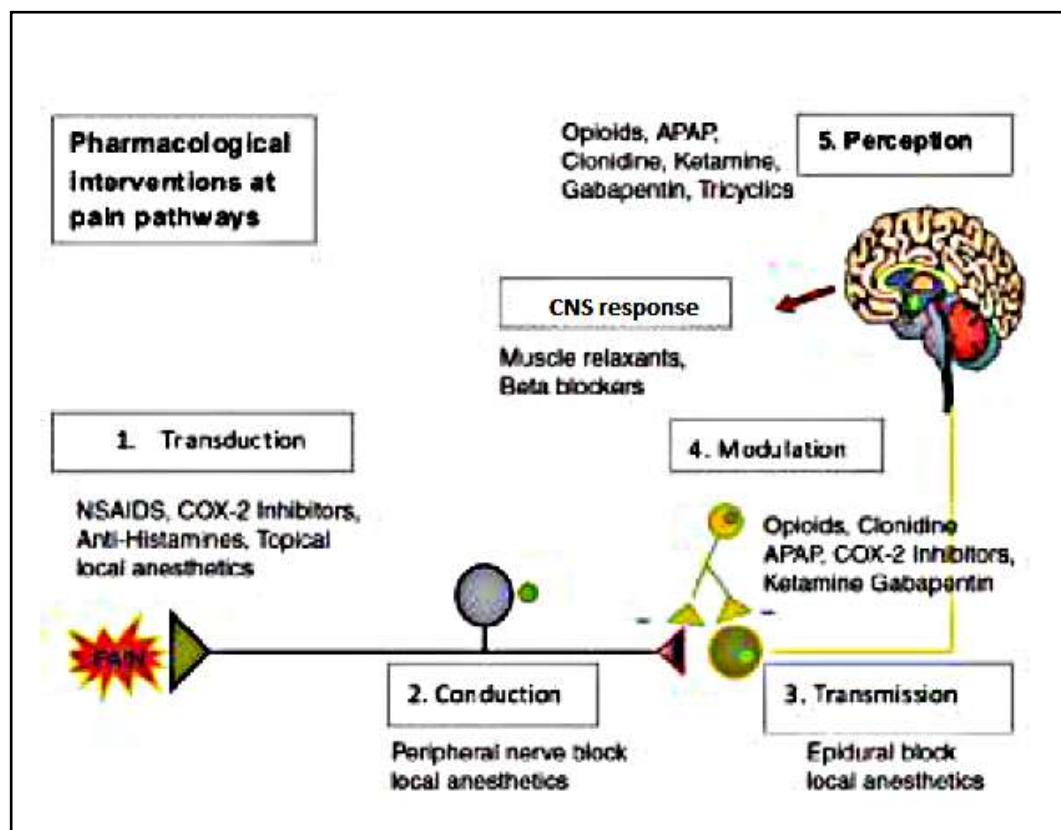
Sediaan obat umumnya anestetik lokal ditambah opioid pada PCEA (*Patient Controlled Analgesia*) atau opioid pada IVPCA (*Intravenous Patient Controlled Analgesia*).⁶

Jalur nyeri dan intervensi analgesik secara farmakologikal ditampilkan dalam gambar 4 dan gambar 5 berikut:



Gambar 4. Jalur nyeri dan analgesik multimodal. Dikutip dari: Meghana S et al,

Pain management in orthopaedic surgeries: A major concern, 2012.¹⁰



Gambar 5. Intervensi farmakologikal pada jalur nyeri. Dikutip dari: Meghana S et al, Pain management in orthopaedic surgeries: A major concern, 2012.¹⁰

2.2 Operasi orthopedi

Operasi orthopedi merupakan tindakan bedah untuk koreksi cacat yang disebabkan oleh sendi atau tulang dari sistem kerangka.¹⁸

2.2.1 Ruang lingkup bedah orthopedi

1) Kelainan bawaan

Kelainan-kelainan ini akan lebih berhasil diatasi apabila ditemukan secara dini. Untuk itu perlu diketahui sistematika pemeriksaan orthopedi pada bayi dan neonatus. Dengan melakukan pemeriksaan yang sistematis pada bayi, akan

diketahui kelainan orthopedi secara dini, antara lain *Congenital Dislocation of the Hip* (CDH), *trigger thumb*, *congenital dislocation of the radial head* atau radioulnar synostosis dan lain-lainnya.¹⁸

CDH misalnya dapat ditangani langsung, segera setelah ditegakkan diagnosis pada bayi yang baru lahir. Keterlambatan dalam menegakkan diagnosis menyebabkan perlunya tindakan yang lebih berat. Bila diagnosis CDH ditegakkan sebelum bayi berumur 3 bulan, terapi hanya berupa pemberian atau pemakaian *abduction split* menggunakan napkin (popok), sedangkan di atas 3 bulan, terpaksa dilakukan traksi untuk reposisi. Bila berhasil, harus dipertahankan dengan pemasangan gips-hip hemispica selama 2 bulan dan seterusnya. Lebih lambat lagi diagnosis ditegakkan, maka diperlukan tindakan pembedahan untuk mereduksi (reposisi), bahkan kadang-kadang perlu operasi lebih berat dengan melakukan osteotomi pada tulang panggul (pelvis) untuk membentuk asetabulum yang datar menjadi lebih dalam bentuk mangkoknya.¹⁸

Makin lambat diagnosis, makin besar tindakan operasi yang harus dilakukan dan makin jauh dari keberhasilan yang sempurna. Pemeriksaan sistematis perlu dilakukan periodik, karena sering sukar menemukan kelainan bawaan pada pemeriksaan pertama pada waktu bayi atau pada neonatus. Contohnya antara lain *hemivertebra*, *klippel feil*, *tarsal coalition*. Selain kelainan yang sukar ditemukan seperti tersebut di atas, banyak juga kelainan bawaan yang dapat segera terlihat, meskipun tanpa melakukan pemeriksaan sistematis. Sebagai contoh, misalnya *club foot*, *polydactily*, *sindactily*, *congenital amputae*, *club hand*, *arthrogryposis multiplex congenita* dan lain-lain.¹⁸

Pada *club foot* atau secara awam sering dikenal sebagai “kaki pengkor”, harus segera ditangani setelah lahir, yaitu dengan pemasangan gips dan dilakukan koreksi secara berkala. Pengobatan yang terlambat, akan menyebabkan anak perlu dioperasi. Di sini juga berlaku pengertian bahwa makin lambat diagnosis ditegakkan, makin berat tindakan operasi yang diperlukan.¹⁸

Pada kelainan bawaan orthopedik ini, termasuk pula kelainan umum, baik yang hereditas maupun yang tidak (mutasi), antara lain kelainan yang bersifat seperti sindroma Marfan, sindroma Ehlers Danlos, sindroma Aperts, sindroma Ellis van Crevels, *mycopolysacharidosis I s/d VI*. Juga kelainan atau penyakit yang terdapat pada epiphysal *growth plate* (lempeng tumbuh epiphysis), misalnya pada *multiple epiphysal dysplasia fairbank*, *dysplasia epiphysealishemimelica trevor*, *metaphyseal dysostosis*, achondroplasia dan lain-lain.¹⁸

2) Radang (Inflamasi)

Radang, baik yang spesifik maupun yang non-spesifik, dapat mengenai sistem musculoskeletal. Salah satu sebab inflamasi adalah infeksi pada tulang (*acute hematogenous osteomyelitis*) misalnya, sering hanya terdiagnosis sebagai selulitis. Ini menyebabkan pemberian terapi yang tidak adekuat, sehingga proses menjadi kronis (menahun). Osteomyelitis kronis merupakan penyakit yang sukar penanggulangannya, mengingat motto: *Once an osteomyelitis, forever an osteomyelitis*, kecuali bila dilakukan tindakan radikal (amputasi).¹⁸

Osteomyelitis yang terjadi pada patah tulang terbuka, juga merupakan hal yang suli ditanggulangi, mengingat bahwa kita menghadapi dua masalah, yaitu masalah infeksi dan masalah patah tulang.¹⁸

Infeksi yang masih sering dijumpai di Indonesia, adalah tuberkulosis. Tuberkulosis tulang atau sendi yang dijumpai di Indonesia, kebanyakan mengenai tulang belakang, disusul dengan tuberkulosis sendi panggul, kemudian sendi lutut.¹⁸

Pengobatan radikal dengan cara *debridement*, disusul dengan fusi anterior pada tuberkulosis tulang belakang, telah dilaporkan memberikan hasil yang baik. Tuberkulosis sendi panggul pada orang dewasa, selalu diakhiri dengan arthodesis, sedangkan pada anak-anak, diharapkan sendi masih dapat bergerak (penyembuhan dengan fibrosis).¹⁸

Pada diagnosis banding dalam keadaan akut maupun kronis dari infeksi pada tulang dan sendi, perlu pula dipikirkan adanya beberapa penyakit yang menyerupai infeksi pada tulang dan sendi antara lain, penyakit seperti *caffey disease* pada anak-anak, sering memberikan gambaran yang menyerupai infeksi tulang yang menunjukkan reaksi periosteal yang berlebihan. Selain dari itu, arthritis tuberkulosis yang berjalan lambat, dapat memberikan gambaran seperti pada rheumatoid arthritis.¹⁸

3) Trauma

Trauma merupakan topik yang menonjol pada saat ini. Boleh dikatakan tempat tidur bedah orthopedi, lebih dari 50% ditempati oleh kasus trauma. Pengertian mengenai pertolongan pertama *ambulance service*, perlu ditingkatkan, lebih-lebih dalam menghadapi patah tulang terbuka. Tidak jarang patah tulang terbuka terjadi pada kecelakaan, bukan merupakan patah tulang terbuka yang sederhana, akan tetapi menyangkut jaringan lunak yang akan turut menentukan

tindakan yang akan diambil, yaitu dipertahankannya anggota gerak tersebut atau diamputasi. Sebagai contoh, misalnya pada tulang terbuka disertai putusnya pembuluh darah besar, atau disertai putusnya saraf perifer, atau kehilangan kulit yang luas. Oleh karena itu pengertian mengenai perbaikan dan pelaksanaan perbaikan jaringan lunak tersebut harus dapat dilakukan oleh seorang spesialis bedah orthopedi sesuai kondisi setempat. Juga pengertian mengenai penyulit yang mungkin timbul serta cara mengatasi.¹⁸

Dengan demikian, sembuhnya penderita bukan hanya berarti luka telah menutup, patah tulang telah menyambung, atau saraf yang putus telah disambung, akan tetapi juga berarti kembalinya faal atau fungsi dari anggota badan tersebut.¹⁸

4) Tumor

Yang dimaksud dengan tumor disini adalah onkologi orthopedi. Yaitu adanya tumor jinak dan ganas, primer dan sekunder.¹⁸

5) Degeneratif

Dengan meningkatnya taraf kesehatan masyarakat, maka harapan hidup bagi orang Indonesia juga akan bertambah. Hal ini menyebabkan masalah kelainan degeneratif, juga disebut sebagai proses penuaan akan lebih sering dijumpai.¹⁸

Penyakit degeneratif ini bisa sekunder sebagai akibat dari kelainan bawaan, trauma, infeksi, tumor, dan lain-lain. Dulu osteoarthritis degeneratif belum merupakan persoalan yang nyata di Indonesia, akan tetapi sekarang sudah mulai banyak ditemui penderita bangsa Indonesia yang mengeluh *low back*

pain, cervical pain, neck shoulder arm syndrome, coxarthrosis, chondromalacia patellae dan lain-lain.¹⁸

2.3 Analgesik

Suatu zat yang digunakan dalam pengobatan untuk tujuan mengurangi atau menghilangkan rasa nyeri tanpa menimbulkan efek sedasi maupun turunnya kesadaran.¹⁹

2.3.1 Jenis analgesik

2.3.1.1 Opioid

Kelompok obat yang memiliki sifat seperti opium. Opium yang berasal dari getah *Papaver somniferum* mengandung sekitar 20 jenis alkaloid diantaranya morfin, kodein, tebain, dan papaverin. Analgesik opioid terutama digunakan untuk meredakan rasa nyeri, meskipun juga memperlihatkan berbagai efek farmakodinamik yang lain.¹⁹

2.3.1.1.1 Reseptor opioid

Ada tiga jenis utama reseptor opioid yaitu mu (μ), delta (δ), dan kappa (κ). Ketiga jenis reseptor termasuk pada jenis reseptor yang berpasangan dengan protein G, dan memiliki subtipe: mu₁, mu₂, delta₁, delta₂, kappa₁, kappa₂, dan kappa₃. Karena suatu opioid dapat berfungsi dengan potensi yang berbeda sebagai suatu agonis, agonis parsial, atau antagonis pada lebih dari satu reseptor atau

subtipe reseptor maka senyawa yang tergolong opioid dapat memiliki efek farmakologik yang beragam.¹⁹

Tabel 3. Kerja opioid pada reseptor opioid¹⁹

| Obat | Reseptor | | |
|-------------------|----------------|------------------|------------------|
| | μ (mu) | δ (delta) | κ (kappa) |
| Peptida opioid | | | |
| Enkefalin | Agonis | Agonis | |
| β -endorfin | Agonis | Agonis | |
| Dinorfin | Agonis lemah | | |
| Agonis | | | |
| Kodein | Agonis lemah | Agonis lemah | |
| Morfin | Agonis | Agonis lemah | Agonis lemah |
| Metadon | Agonis | | |
| Meperidin | Agonis | | |
| Fentanil | Agonis | | |
| Agonis-antagonis | | | |
| Buprenorfin | Agonis parsial | | |
| Pentazosin | Antagonis | | Agonis |
| | Agonis parsial | | |
| Nalbufin | Antagonis | | Agonis |
| Antagonis | | | |
| Nalokson | Antagonis | Antagonis | Antagonis |

Reseptor μ memperantai efek analgesik mirip morfin, euphoria, depresi napas, miosis, berkurangnya motilitas saluran cerna. Reseptor κ diduga memperantai analgesia seperti yang ditimbulkan pentazosin, sedasi serta miosis dan depresi napas yang tak sekuat agonis μ . Selain itu di susunan saraf pusat juga didapatkan reseptor δ yang selektif terhadap enkefalin dan reseptor ϵ (epsilon) yang sangat selektif terhadap beta-endorfin tetapi tidak mempunyai afinitas terhadap enkefalin. Terdapat bukti-bukti yang menunjukkan bahwa reseptor δ memegang peranan dalam menimbulkan depresi pernapasan yang ditimbulkan opioid. Dari penelitian pada tikus didapatkan bahwa reseptor δ dihubungkan dengan berkurangnya frekuensi napas, sedangkan reseptor μ dihubungkan dengan

berkurangnya tidal volume. Reseptor μ ada dua jenis yaitu reseptor μ_1 , yang hanya didapat di SSP dan dihubungkan dengan analgesia supraspinal, pelepasan prolaktin, hipotermia, dan katalepsi. Sedangkan reseptor μ_2 dihubungkan dengan penurunan tidal volume dan bradikardia. Analgesik yang berperan pada tingkat spinal berinteraksi dengan reseptor δ dan κ .¹⁹

2.3.1.1.2 Klasifikasi obat golongan opioid

Berdasarkan kerjanya pada reseptor, obat golongan opioid dibagi menjadi: (1) Agonis penuh (kuat), (2) Agonis parsial (lemah sampai sedang), (3) Campuran agonis dan antagonis, dan (4) Antagonis. Opioid golongan agonis kuat hanya mempunyai efek agonis, sedangkan agonis parsial dapat menimbulkan efek agonis, atau sebagai antagonis dengan menggeser agonis kuat dari ikatannya pada reseptor opioid dan mengurangi efeknya. Opioid yang merupakan campuran agonis dan antagonis adalah opioid yang memiliki efek agonis pada satu subtype reseptor opioid dan sebagai suatu parsial agonis atau antagonis pada subtype reseptor opioid lainnya. Berdasarkan rumus bangunnya obat golongan opioid dibagi menjadi derivat fenantren, fenilheptilamin, fenilpiperidin, morfinan, dan benzomorfan.¹⁹

Tabel 4. Klasifikasi obat golongan opioid¹⁹

| Struktur dasar | Agonis kuat | Agonis lemah sampai sedang | Campuran agonis-antagonis | Antagonis |
|-----------------|-----------------------|----------------------------|---------------------------|------------|
| Fenantren | Morfin | Kodein | Nalbufin | Nalorfin |
| | Hidromorfon | Oksidokon | Buprenorfin | Nalokson |
| | Oksimorfon | Hidrokodeon | | Naltrekson |
| Fenilheptilamin | Metadon | Propoksifen | | |
| Fenilpiperidin | Meperidin Fentanil | Difenoksilat | | |
| Morfinan | Levorfanol | | Butorfanol | |
| Benzomorfan | | | Pentazosin | |

2.3.1.1.3 Mekanisme kerja

1) Tipe reseptor

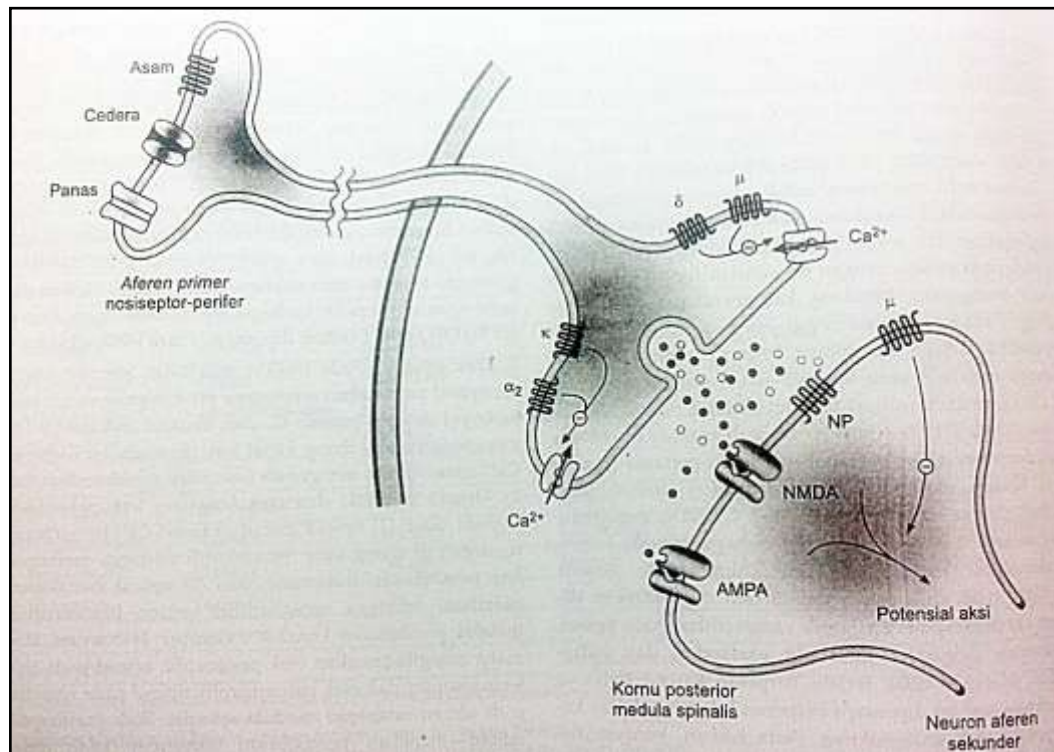
Seperti yang telah dituliskan, tiga golongan reseptor opioid yang utama (μ , δ , κ) telah dikenali pada berbagai tempat dalam sistem saraf dan jaringan lainnya. Tiap reseptor dari ketiga reseptor utama tersebut berhasil diklon. Semuanya adalah anggota keluarga reseptor terkopel-protein G dan menunjukkan sekuens asam amino yang sangat homolog. Menurut kriteria farmakologik, telah diajukan berbagai sub tipe reseptor, termasuk μ_1 , μ_2 , δ_1 , δ_2 , κ_1 , κ_2 , dan κ_3 namun, sampai sejauh ini berbagai gen yang hanya menyandi satu sub tipe dari setiap keluarga reseptor μ , δ , dan κ telah berhasil diisolasi dan diperinci. Satu penjelasan yang dapat diterima adalah bahwa sub tipe reseptor μ muncul dari varian *splice* alternatif gen yang sama. Karena suatu opioid berpotensi memiliki berbagai fungsi sebagai agonis, agonis parsial, atau antagonis pada lebih dari satu golongan reseptor atau sub tipe, tidak mengherankan jika agen-agen ini memiliki berbagai

efek farmakologik. Reseptor N-OFQ-ORL1 belum dipelajari secara lebih seksama.²⁰

2) Efek seluler

Pada tingkat molekular, reseptor-reseptor opioid merupakan sekeluarga protein yang secara fisik berkopel dengan protein G, dan melalui mekanisme ini, mempengaruhi gerbang anal ion, memodulasi disposisi Ca^{2+} intrasel, dan mengubah fosforilasi protein. Opioid mempunyai dua efek langsung terkopel-protein G pada saraf: (1) opioid menutup kanal Ca^{2+} bergerbang-tegangan di ujung saraf parasimpatik sehingga menurunkan pembebasan transmitter, dan (2) opioid menghiperpolarisasi sehingga menghambat neuron paska sinaptik melalui pembukaan kanal K^+ . Efek pra sinaptik opioid – menekan pembebasan transmitter – telah didemonstrasikan pada pembebasan neurotransmitter yang berjumlah banyak, seperti glutamat, suatu asam amino eksitatorik utama yang dibebaskan dari ujung saraf nosiseptif, begitu juga dengan asetilkolin, noripenefrin, serotonin, dan substansi P.²⁰

Agonis μ , δ , dan κ menurunkan pembebasan transmitter (seringkali glutamat dan neuropeptida eksitatoris) dari ujung prasinaps aferen primer (badan sel dihilangkan). Agonis μ juga menghiperpolarisasi neuron penghantar rasa nyeri ordo kedua dengan meningkatkan konduktansi K^+ , mencetuskan potensial inhibitorik pasca sinaps. Hal tersebut dapat ditampilkan dalam gambar 6 berikut:²⁰



Gambar 6. Tempat kerja opioid. Dikutip dari: Bertram GK, Farmakologi dasar dan klinik, 2010.²⁰

3) Hubungan efek fisiologik dengan jenis reseptor

Kebanyakan opioid analgesik yang saat ini ada di pasaran bekerja terutama pada reseptor opioid μ . Berbagai efek morfin, seperti analgesia, euforia, mendeprasi pernapasan, dan menimbulkan ketergantungan fisik, terutama timbul akibat kerjanya pada reseptor μ . Bahkan, reseptor μ pertama kali ditemukan menggunakan efek analgesia klinis relatif dari serangkaian opioid alkaloid. Akan tetapi, efek analgesik milik opioid sangat kompleks dan melibatkan interaksi morfin dengan reseptor δ dan κ . Pernyataan ini didukung oleh studi perusakan (*knock out*) genetik pada gen μ , δ , dan κ dalam mencit. Agonis reseptor δ memberikan efek analgesik pada mencit yang reseptor μ -nya telah dirusak. Pengembangan agonis selektif reseptor δ dapat saja bermanfaat secara klinis jika

efek sampingnya (depresi pernapasan, risiko ketergantungan) lebih sedikit daripada efek samping agonis reseptor μ yang saat ini ada di pasaran, seperti morfin. Morfin memang bekerja pada reseptor κ dan δ , tetapi peranan kerja morfin ini pada efek analgesik masih belum jelas. Peptida opioid endogen berbeda dengan kebanyakan alkaloid dalam hal afinitas terhadap reseptor δ dan κ .²⁰

Dalam upaya untuk membuat opioid analgesik yang memiliki kecenderungan lebih kecil menimbulkan depresi napas, adiksi dan ketergantungan, telah dikembangkan senyawa-senyawa yang menunjukkan kecenderungan untuk berikatan dengan reseptor opioid κ .²⁰

4) Distribusi reseptor dan mekanisme analgesik di neuron

Tempat kerja opioid di reseptor sudah ditetapkan secara autoradiografis menggunakan radioligan berafinitas tinggi dan antibodi terhadap sekuens peptida yang unik pada tiap sub tipe reseptor. Ketika reseptor utama opioid sangat banyak dijumpai di kornu posterior medulla spinalis. Reseptor-reseptor ini terdapat dalam neuron penghantar di medulla spinalis dan aferen primer yang menyampaikan “pesan” nyeri pada neuron di medulla spinalis. Agonis opioid menghambat pembebasan transmitter eksitatorik dari aferen primer penghantar rasa nyeri. Selain itu, agonis opioid juga secara langsung menghambat neuron penghantar nyeri di medulla spinalis. Dengan demikian, opioid memiliki efek analgesik kuat yang bekerja secara langsung di medulla spinalis. Efek spinal ini telah dimanfaatkan secara klinis sebagai analgesik regional melalui pemberian langsung opioid analgesik pada medulla spinalis; efek ini cenderung lebih sedikit menimbulkan

depresi napas, mual dan muntah, dan sedasi daripada efek supraspinal yang timbul melalui pemberian opioid secara sistemik.²⁰

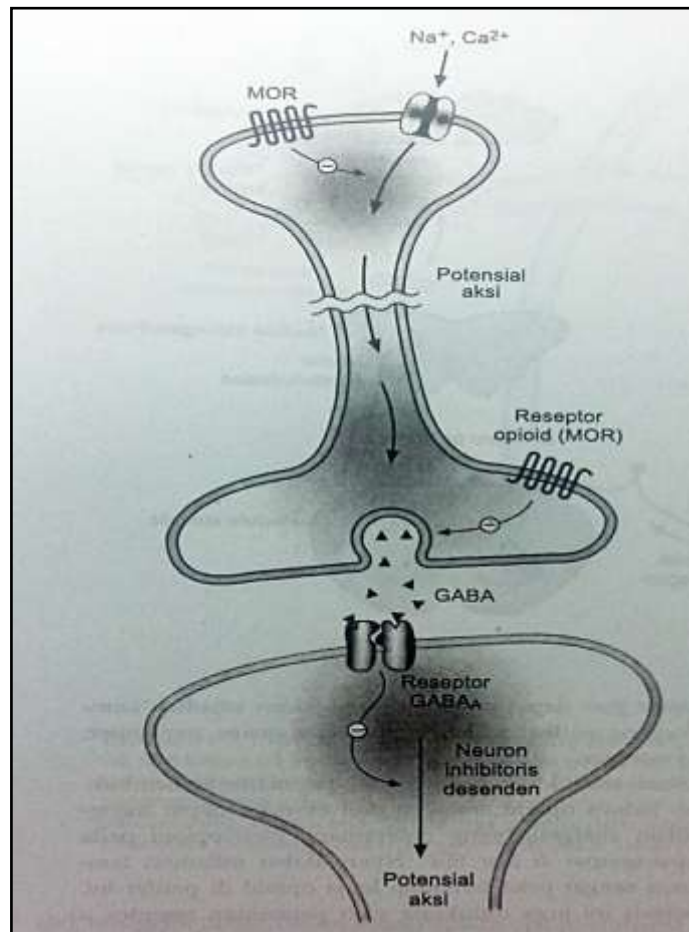
Pada berbagai keadaan, opioid biasanya diberikan secara sistemik sehingga bekerja secara serentak di berbagai tempat, tidak hanya di jaras ascenden transmisi nyeri, yang berawal dari ujung perifer khusus tempat rangsang nyeri di transduksi, tapi juga di jaras descenden. Di tempat-tempat ini, begitu juga di tempat lainnya opioid secara langsung menghambat neuron. Namun, kerja ini menghasilkan aktivasi neuron inhibitoris descenden yang mengirim proses-proses ke medulla spinalis dan menghambat neuron penghambat rasa nyeri. Aktivasi ini terbukti terjadi akibat inhibisi neuron inhibitorik di beberapa tempat. Berbagai interaksi pada tempat-tempat ini secara bersama-sama meningkatkan efek analgesik keseluruhan milik agonis opioid.²⁰

Ketika diberikan secara sistematis, opioid pereda nyeri kemungkinan bekerja di sirkuit-sirkuit otak yang biasanya diatur oleh peptida opioid endogen. Sebagian dari efek pereda opioid eksogen ini melibatkan pembebasan peptida opioid endogen. Suatu agonis opioid eksogen (seperti morfin) mungkin bekerja terutama dan secara langsung di reseptor μ , tapi kerja ini dapat mencetuskan pembebasan opioid endogen tambahan yang bekerja di reseptor δ dan κ . Jadi, bahkan suatu ligan yang selektif reseptor pun dapat memulai serangkaian kejadian kompleks yang melibatkan berbagai macam sinaps, transmitter, dan jenis reseptor.²⁰

Studi-studi klinis pada hewan dan manusia membuktikan bahwa opioid endogen dan eksogen dapat menghasilkan analgesia yang diperantai oleh opioid

pada tempat-tempat di luar SSP. Nyeri akibat inflamasi tampaknya sangat peka terhadap kerja opioid di perifer ini. Hipotesis ini juga didukung oleh penemuan reseptor μ fungsional pada ujung perifer neuron sensorik. Aktivasi reseptor μ perifer mengakibatkan penurunan aktivitas neuron sensoris dan pembebasan transmitter. Pemberian opioid di perifer, contohnya ke dalam lutut sewaktu prosedur artroskopi lutut menunjukkan manfaat klinis hingga 24 jam pasca pemberian. Jika memang dapat dikembangkan, opioid yang selektif di berbagai tempat di perifer akan menjadi tambahan yang bermanfaat bagi terapi nyeri inflamatorik. Selain itu, dinorfin baru yang bekerja di perifer dapat menjadi terapi baru untuk nyeri visceral. Senyawa ini mungkin memiliki keuntungan tambahan karena menurunkan efek-efek yang merugikan, seperti konstipasi.²⁰

Sirkuit batang otak yang mendasari efek modulasi jaras desenden oleh analgesia yang diperantai reseptor opioid μ (MOR). Neuron penghambat rasa nyeri diaktifkan secara tidak langsung oleh opioid (eksogen atau endogen) yang menghambat interneuron inhibitorik (GABAergik). Sehingga ini mengakibatkan peningkatan inhibisi proses nosiseptif di kornu posterior medulla spinalis. Hal tersebut ditampilkan dalam gambar 7:²⁰



Gambar 7. Sirkuit lokal batang otak. Dikutip dari: Bertram GK, Farmakologi dasar dan klinik, 2010.²⁰

2.3.1.1.4 Efek pada sistem organ

Morfin adalah *prototype* agonis opioid. Efek sistemiknya bisa menggambarkan semua agen. Akan tetapi, tiap karakter agen mempunyai spesifikasi variasi yang bisa berbeda-beda.²¹

1) Efek kardiovaskular

Pada pasien yang normovolemik dan sehat, dosis klinis morfin hanya memproduksi efek kecil pada sistem kardiovaskular. Depresi *myocard* secara

langsung tidaklah signifikan, dan penurunan tekanan darah tidaklah terlalu nampak pada pasien normovolemik dengan posisi *supine*. Hipotensi ortostatik mungkin terjadi dengan adanya perubahan posisi dari *supine* ke posisi duduk atau berdiri. Hal ini dikarenakan respons kompensasi yang penting. Morfin menyebabkan bradikardi dan vasodilatasi perifer. Vasodilatasi dihasilkan dari menurunnya tonus simpatis vena dan menyebabkan turunnya jumlah pengembalian darah ke jantung. Bradikardi mengikuti stimulasi langsung morfin pada nukleus vagal di medulla. Efek sentral bisa dihilangkan oleh pemberian atropin terlebih dahulu. Nodus sinoatrial juga terdepresi langsung oleh injeksi morfin.²¹

Efek tambahan pada tekanan darah yang berhubungan dengan dikeluarkannya histamin dari sel mast. Keluarnya histamin tidak berhubungan dengan ikatan reseptor secara spesifik dan tidak bisa diinhibisi oleh pemberian naloxon. Pengeluaran histamin sangatlah bervariasi, tapi efek ini bisa dikurangi dengan pemberian opioid secara pelan-pelan, pasien pada posisi *supine*, dan normovolemik. Pemberian antagonis reseptor H₁ dan H₂ tidak merubah pengeluaran histamin tapi bisa mengurangi efeknya pada tekanan darah dan resistensi vaskular.²¹

2) Efek respirasi

Morfin dan agonis opioid lainnya bisa menyebabkan depresi ventilasi pada dosis tertentu. Hal ini merupakan efek langsung pada pusat ventilasi di batang otak. Pusat ini akan menjadi kurang responsif pada PaCO₂ yang menjadi stimulan pernafasan. Laju pernafasan menjadi lambat dan volume tidal meningkat. Nafas

periodik dan apneu bisa terjadi dengan adanya morfin dosis tinggi, dan pasien bisa menjadi apneu. Pasien usia lanjut lebih sensitif pada efek apneu. Depresi ventilasi bisa terjadi cepat dan menetap untuk beberapa jam.²¹

3) Efek sistem saraf pusat

Analgesik adalah efek yang memang diinginkan untuk opioid. Dosis kecil pada agonis reseptor μ pada pasien akan mengurangi nyeri pasien tanpa adanya kehilangan kesadaran. Ketika morfin diberikan pada pasien tanpa nyeri, akan menyebabkan disforia, yang bermanifestasi ketakutan dan anxietas. Agonis opioid mengaktifkan kemampuan tubuh untuk modulasi sistem nyeri dengan mengikat reseptor di sistem saraf pusat. Morfin bekerja secara sentral untuk mengganggu transmisi integrasi, dan interpretasi dari impuls saraf. Aksi ini terjadi di substansia grisea *periaqueductal* di medulla spinalis. Morfin juga bisa mengubah persepsi pasien terhadap nyeri. Aksi ini bekerja di sistem limbik, yang juga mengandung konsentrasi tinggi reseptor opioid.²¹

Efek analgesik morfin dan opioid lain sangat selektif dan tidak disertai oleh hilangnya fungsi sensorik lain seperti rasa raba, rasa getar, penglihatan dan pendengaran, bahkan persepsi nyeri pun sebenarnya tak selalu hilang setelah pemberian morfin dosis terapi. Yang terjadi adalah suatu perubahan reaksi terhadap stimulus nyeri tersebut; pasien mengatakan bahwa nyeri masih ada tetapi ia tidak menderita lagi.²¹

4) Efek gastrointestinal

Opioid bisa menyebabkan spasme otot polos traktus biliaris dan bisa meningkatkan tekanan intrabilier. Hal ini bisa mengeksaserbasi kolik biliaris dan

bisa salah diagnosis dengan nyeri pada angina pectoris. Nyeri ini bisa diatasi dengan naloxone, sedangkan angina pectoris tidak.²¹

Opioid juga memiliki efek pada motilitas gastrointestinal. Peristaltik pada usus halus dan besar menurun, meskipun secara keseluruhan tonusnya meningkat. Tonus pylorus dan sphincter anus, begitu juga valvula ileocaecal akan meningkat. Waktu transit saat memasuki usus besar akan meningkat sehingga menyebabkan absorpsi air yang lebih banyak dari feses, menyebabkan konstipasi. Sebaliknya, sphincter esophagus bawah tonusnya menurun setelah penggunaan opioid, sehingga bisa menyebabkan peningkatan frekuensi refluks asam.²¹

5) Efek genitourinaria

Morfin meningkatkan tonus dan frekuensi peristaltik ureter. Tonus otot destrusor dan sphincter vesica urinaria akan meningkat. Pada akhirnya akan menyebabkan retensi urin dengan sensasi urgensi.²¹

6) Efek kutaneus

Vasodilatasi kutaneus adalah hasil dari pengeluaran histamin oleh pemberian morfin. Urtikaria dan eritema adalah yang paling sering terjadi pada sisi kulit yang diinjeksi. Dan ini bukanlah reaksi alergi.²¹

7) Efek endokrin

Opioid pada dosis tinggi akan mengubah respons endokrin pada stres operasi. Hal ini bisa terlihat pada fentanyl dan derivatnya. Konsentrasi plasma dari katekolamin, kortisol, dan hormon diuretik, hormon pertumbuhan, dan insulin akan menurun seiring penggunaan fentanyl.²¹

8) Efek reproduksi

Agonis opioid tidak bersifat teratogenik. Akan tetapi plasenta bukanlah *barrier* pada agen dan akan bisa menuju ke fetus. Neonatus pada ibu yang menggunakan opioid bisa menunjukkan gejala ketergantungan.²¹

2.3.1.1.5 Dosis pemakaian opioid sistemik pada nyeri akut

Tabel 5. Dosis pemakaian opioid sistemik pada nyeri akut secara intravena¹⁷

| Obat | Rute pemberian | Dosis awal (mg/kg) | Dosis pemeliharaan (mg/kg/jam) | Frekuensi |
|---------------|----------------|--------------------|--------------------------------|-----------|
| Morfin | Intravena | 0, 15 | 0,01 – 0,04 | Kontinyu |
| Meperidine | Intravena | 1,5 – 2,0 | 0,3 – 0,6 | Kontinyu |
| Hydromorphone | Intravena | 0,02 | 0,01 | Kontinyu |
| Fentanyl | Intravena | 0,0008 – 0,0016 | 0,0003 – 0,001 | Kontinyu |
| Alfentanyl | Intravena | 0,03 – 0,05 | 0,06 – 0,09 | Kontinyu |

Tabel 6. Dosis pemakaian opioid sistemik pada nyeri akut secara intramuskuler¹⁷

| Obat | Dosis intramuskular |
|----------------------------|---------------------|
| Morfin | 10 mg / 4 jam |
| Papaveretum | 20 mg / 4 jam |
| Pethidine | 100 mg / 3 jam |
| Buprenorphine (sublingual) | 0,4 mg / 6 jam |

2.3.1.1.6 PCA (*Patient Controlled Analgesia*)

PCA (*Patient Controlled Analgesia*) menjadi teknik paling sering untuk mengurangi nyeri selama beberapa tahun terakhir. Ide ini berdasarkan dosis intermiten opioid pasien. Pasien memutuskan waktu yang tepat untuk pemberian opioid secara individual.¹⁷

PCA ini mengarah pada kebutuhan, jarak pemberian, dan cara pemberian sendiri oleh pasien. Secara dominan yang sering digunakan memang analgesik

tapi ada juga obat lain yang bisa digunakan. Metode yang bisa digunakan antara lain intravena, subkutan, dan epidural.⁹

Opioid yang diberikan dengan cara PCA dihubungkan dengan turunnya saturasi oksigen yang tidak terlalu parah bila diberikan dengan cara bolus intramuskuler yang intermiten. Kontrol nyeri, respirasi, dan sedasi harus dimonitor.⁹

Pasien biasanya mempunyai tingkat kepuasan yang tinggi terhadap pemberian PCA ini. Keuntungan diantaranya adalah tidak selalu tergantung perawat, penurunan nyeri yang cepat, pengontrolan rasa nyeri diri sendiri, dan pengurangan injeksi intramuskuler.⁹

Tabel 7. Dosis pemakaian opioid sistemik pada nyeri akut secara intravena PCA¹⁷

| Konsentrasi obat | Ukuran bolus (mg) | Interval (menit) |
|----------------------------|-------------------|------------------|
| Morfin (1 mg/ ml) | 0,5 – 2,5 | 5 -10 |
| Meperidine (10 mg/ ml) | 5 – 25 | 5 -10 |
| Hydromorphone (0,2 mg/ ml) | 0,05 – 0,25 | 5 -10 |
| Methadone (1 mg/ ml) | 0,5 – 2,5 | 5 -10 |
| Fentanyl (0,01 mg/ ml) | 0,01 – 0,02 | 5 -10 |

2.3.1.1.7 Konversi opioid parenteral ke opioid oral

Anestesiolog memformulasikan dosis parenteral ke dosis oral biasanya untuk pasien dengan nyeri kronik. Metodenya bisa sebagai berikut¹⁷:

1. Mengukur dosis IV yang menyediakan analgesik adekuat.
2. Menggunakan tabel konversi untuk menentukan jumlah dosis seimbang pada agen oral.
3. Memperhatikan waktu paruh opioid oral yang digunakan.
4. Memberikan dosis oral 24 jam berdasarkan waktu paruh agen.

Tabel 8. Dosis konversi ke oral ¹⁷

| Obat | Dosis yang disamakan dengan 1 mg morfin IV | Bioavaibilitas dosis oral | Interval dosis oral berdasar waktu paruh (jam) |
|---------------|--|---------------------------|--|
| Morfin | 1 | 0,3 | 3 - 4 |
| Meperidine | 0,8 | 0,3 | 3 |
| Hydromorphone | 0,15 | 0,6 | 3 - 4 |
| Codein | 10 | 0,3 | 3 |
| Oxycodone | 1 | 0,8 | 2 - 3 |
| Methadone | 1 | 0,8 | 8 - 12 |
| MS-Contin | Tak ada formulasi parenteral | 0,5 | 8 - 12 |

2.3.1.1.8 Toleransi dan ketergantungan

Toleransi dan ketergantungan adalah faktor utama dalam memutuskan peresepan agonis opioid. Fenomena ini terjadi dengan pengulangan penggunaan pada semua agen. Toleransi adalah kebutuhan untuk meningkatkan dosis pengobatan opioid untuk mendapatkan hasil analgesik yang sama. Toleransi berkembang dalam beberapa minggu dan sering terlihat saat masih di rumah sakit. Meskipun toleransi pada analgesik dan depresi respirasi terjadi pada semua agen, dosis kecil opioid masih tetap bisa menimbulkan miois dan konstipasi.¹⁷

Ketergantungan terjadi bisa secara psikologis maupun fisik. Sekali ketergantungan terjadi, diskontinuitas obat akan menyebabkan efek *withdrawal*. Sistem saraf simpatis diaktifkan menyebabkan gejala kram perut, muntah, diare, insomnia, dan kurang tidur.¹⁷

Mekanisme toleransi dan ketergantungan belum sepenuhnya diketahui. Mekanisme yang sekarang baru diketahui adalah adanya sistem regulasi yang meningkat pada reseptor di otak dan adaptasi seluler dasar pada keadaan terpakainya agen dalam jangka waktu lama.¹⁷

2.3.1.1.9 Overdosis

Depresi respirasi adalah efek samping serius pada overdosis sistemik. Manifestasinya adalah hipoventilasi atau apneu. Pupil miosis sampai terjadi hipoksia, yang memungkinkan menyebabkan midriasis. Otot skeletal menjadi flaksid bahkan paling parah akan terjadi koma. Hasil dari semuanya adalah adanya hiperkarbia dan asidosis menyebabkan hipotensi serta kejang. Terapi awal pada overdosis opioid adalah menjaga ventilasi dan administrasi antagonis opioid (naloxon).¹⁷

2.3.1.1.10 Analgesik regional

Opioid dapat memberikan efek yang sangat kuat pada medulla spinalis. Dosis kecilnya dapat memberikan efek analgesik yang penuh. Kualitas perbaikan nyeri biasanya lebih baik daripada medikasi parenteral. Pasien operasi sendi biasanya lebih baik dalam menoleransi pergerakan pasif setelah pemberian analgesik regional. Pasien yang diberi pengobatan ini mengalami depresi sistem saraf pusat yang lebih rendah dan pengurangan insiden ileus.¹⁷

Analgesik pasca operasi bisa dibutuhkan pada jangka waktu yang lama dengan pengulangan dosis atau infus lokal anestetik dengan memakai kateter epidural. Bupivacain biasanya digunakan karena mempunyai durasi kerja yang panjang. Meskipun tetap ada masalah pada teknik (takifilaksis, resiko infeksi, migrasi kateter), penggunaan kateter epidural dengan infus anestetik lokal memberikan perbaikan yang cukup baik pada nyeri operasi.¹⁷

Obat-obatan opioid yang diberikan pada kornu posterior medulla spinalis dapat memberikan analgesik yang kuat. Ketika agen beraksi pada bagian yang spesifik, maka dosis yang diberikan menjadi lebih kecil. Karakteristik yang bisa diprediksi tentang bagaimana masing-masing opioid bekerja ada pada kelarutannya dalam lipid. Agen yang paling sering digunakan adalah morfin dan fentanil. Fentanil mempunyai kelarutan lipid yang lebih tinggi, sehingga memasuki duramater dan mengikat kornu posterior dengan onset cepat. Morfin mempunyai kelarutan air yang lebih tinggi, mengikat pada kornu posterior lebih lambat dan beronset panjang. Jika obat mempunyai kelarutan lipid yang tinggi diabsorpsi medulla spinalis, obat ini mempunyai kemampuan terbatas untuk memasuki cairan serebrospinal yang bisa menyebabkan depresi pernafasan.¹⁷

Opioid yang diinjeksikan pada spatium epidural sangatlah efektif untuk nyeri pasca operasi. Bagian luka, lokasi ujung kateter, durasi analgesik yang diinginkan adalah pertimbangan klinis yang penting untuk pengobatan. Jika ujung kateter tidak diposisikan pada pertengahan insisi, opioid yang larut air harusnya digunakan. Morfin akan memasuki cairan serebrospinal untuk memberikan efek lebih tinggi pada level medulla spinalis.¹⁷

Opioid epidural biasanya digunakan secara efektif bisa sebagai dosis bolus maupun infus kontinyu.¹⁷

Tabel 9. Dosis pemakaian opioid epidural¹⁷

| Obat | Kelarutan dalam lipid | Dosis bolus | Onset (menit) | Durasi (jam) | Keterangan |
|------------|-----------------------|-------------|---------------|--------------|---|
| Morfin | 1 | 2-5 mg | 30-60 | 6-24 | Karena menyebar di dalam LCS, lebih baik digunakan pada insisi yang luas dan sisi injeksi jauh dari segmen medulla spinalis yang memediasi nosisepsi. |
| Meperidine | 30 | 50-100 mg | 5-10 | 6-8 | Tidak dianjurkan untuk insisi luas. |
| Fentanyl | 800 | 50-100 µg | 5 | 4-6 | Tidak dianjurkan untuk insisi luas. |
| Sufentanil | 1500 | 10-60 µg | 5 | 2-4 | Dosis yang lebih tinggi mungkin memberikan sedasi yang cukup berat atau depresi respirasi, diduga karena <i>uptake</i> vaskuler. |

Tabel 10. Dosis pemakaian opioid infus epidural¹⁷

| Obat | Laju infus (mg/h) | Keterangan |
|------------|-------------------|--|
| Morfin | 0,2-1,0 | Kadar yang tinggi pada LCS, laju terendah yang masih efektif digunakan setelah pemberian injeksi. |
| Meperidine | 10-25 | Laju yang lebih besar dari 20 mg/jam mungkin memberikan kadar pada sistemik lebih signifikan dalam mengakumulasi normeperidine dengan resiko <i>myoclonus</i> dan kejang. |
| Fentanyl | 0,03-0,1 | Laju yang lebih besar dari 0,1 mg/jam mungkin memberikan kadar pada sistemik lebih signifikan; kontribusi analgesik pada tingkat sistemik juga mungkin lebih signifikan; memerlukan sisi kateter lebih dekat dengan segmen yang memediasi nosisepsi. |

2.3.1.2 Non opioid

Setelah pasien pulih dari nyeri pasca operasi yang berat adalah waktu yang tepat untuk penggunaan analgesik non opioid untuk pengobatan nyeri yang berulang.¹⁷

Salisilat dan obat serupa lainnya mempunyai kemampuan menekan tanda dan gejala peradangan. Obat-obat ini juga mempunyai efek antipiretik dan analgesik, tetapi efek anti inflamasi adalah yang membuat obat-obat ini paling bermanfaat dalam tatalaksana kelainan disertai nyeri.²⁰

2.3.1.2.1 Mekanisme kerja

Aktivitas anti-inflamasi NSAID diperantai inhibisi biosintesis prostaglandin. Berbagai macam NSAID mempunyai kemungkinan mekanisme kerja tambahan, termasuk inhibisi kemotaksis, penurunan produksi interleukin-1, penurunan produksi radikal bebas dan superoksida, dan gangguan dengan kejadian intrasel yang diperantarai kalsium.²⁰

Aspirin, acetaminophen (paracetamol), dan *non steroidal anti inflammatory drugs* (NSAIDs) berguna untuk bermacam-macam pasien. Agen-agen ini berbeda dengan opioid karena ada efek *ceiling*, tidak menimbulkan toleransi ataupun ketergantungan fisik dan psikologis, sebagai antipiretik, dan mekanisme primer kerjanya adalah menghambat enzim cyclooxygenase yang berarti menghambat sintesis prostaglandin.¹⁷

Aspirin adalah salah satu analgesik nonnarkotik tertua. Agen ini secara umum aman, akan tetapi tidak berarti tanpa komplikasi. Gangguan gaster dan

perdarahan adalah komplikasi yang paling sering. Hipersensitivitas bisa mempunyai dua gambaran klinis yang berbeda. Gambaran yang pertama memberikan reaksi respirasi dengan rhinitis dan asma. Gambaran lainnya menunjukkan adanya urtikaria, gejala angioedema, dan hipotensi dalam beberapa menit setelah pemberian obat.¹⁷

Acetaminophen adalah agen non salisilat yang mirip dengan aspirin pada efek analgesik dan antipiretiknya, tetapi tidak mempunyai efek antiplatelet dan relatif lebih rendah pada efek antiinflamasi. Pada dosis terapi, acetaminophen ditoleransi dengan baik dan tidak berefek pada mukosa gaster. Pada pasien dengan alkoholisme kronis dan penyakit hati bisa memperparah toksisitas hepar, biasanya dengan ikterus.¹⁷

Banyak NSAID bisa digunakan untuk klinis. Beberapa adalah sama dengan aspirin, akan tetapi beberapa lebih baik daripada aspirin. Ketorolac adalah satu-satunya NSAID yang bisa digunakan secara parenteral. Jika nyeri persisten tidak berespon pada suatu agen tertentu dengan dosis terapi maksimal, NSAID alternatif seharusnya diberikan.¹⁷

Semua NSAID menyebabkan efek samping pada tiga sisi; hematologis, gastrointestinal, dan ginjal, yang mana bisa membatasi kegunaan mereka. Semua NSAID menghambat agregasi platelet dengan menghambat sintesis prostaglandin secara reversibel. Berkebalikan dengan aspirin, penghambatan ini hanya terjadi ketika konsentrasi obat pada serum efektif. Penghambatan biasanya terjadi setelah lima kali waktu paruh terlampaui. NSAID bisa berinteraksi dengan antikoagulan oral untuk memperpanjang waktu prothrombin dan menyebabkan perdarahan.

Komplikasi gastrointestinal minor seperti dispepsia, bisa terlihat pada awal terapi. Kejadian serius, seperti ulkus gaster, perdarahan, dan perforasi bisa terjadi dengan atau tanpa gejala peringatan. Pasien yang menerima dosis terapi steroid dan ulkus gaster yang sebelumnya sudah ada, penyakit yang memperberat, dan usia lanjut adalah faktor resiko komplikasi tersering yang ada. Maka pada pasien-pasien tadi digunakan dosis terendah yang bisa memberikan analgesik adekuat. Penambahan ranitidine atau misoprostol akan memberikan perlindungan parsial pada pembentukan ulkus. NSAID bisa menyebabkan insufisiensi ginjal. Agen ini menurunkan sintesis prostaglandin pada ginjal. Level prostaglandin yang adekuat penting untuk memelihara aliran darah yang tinggi pada bagian ini. Peningkatan resiko yang bisa diderita adalah gagal ginjal, gagal jantung, atau depleksi volume intravaskular. Pasien yang menerima ketorolac harus dimonitor dengan hati-hati pada kerusakan ginjalnya.¹⁷

NSAID berguna sebagai analgesik pada nyeri pasca operatif yang ditambah dengan adanya inflamasi. Kecuali ada kontraindikasi spesifik, NSAID bisa rutin diberikan pada pasien pasca operasi.¹⁷

Tabel 11. Klasifikasi dan mekanisme analgesik non-opioid²²

| Tempat kerja | Obat | Mekanisme | Akut | Kronis |
|--------------|------------------|--------------------------|------|--------|
| Perifer | Paracetamol | Multipel | √ | √ |
| | NSAID | Inhibisi mediator lokal | √ | √ |
| | COX-2 inhibitor | Inhibisi mediator lokal | √ | √ |
| | Capsaicin analog | Desensitisasi lokal | | √ |
| Spinal | Gabapentin | Stabilisasi membran | | √ |
| | Ketamin | NMDA | √ | |
| | Pregabalin | Stabilisasi membran | | √ |
| | Clonidine | A-2 adrenoreceptor | √ | √ |
| Pusat | Carbamazepine | Kanal Natrium | | √ |
| | Cannabiod | Modulasi transmisi pusat | | √ |
| | Tapentadol | 5-HT dan noradrenalin | √ | √ |

Tabel 12. Dosis pemakaian analgesik non-opioid pada nyeri akut¹⁷

| Agen | Dosis dewasa (mg PO) | Interval (jam) | Dosis maksimum per hari (mg) |
|---|----------------------------|----------------|------------------------------|
| Salisilat | | | |
| Aspirin | 500-1000 | 4-6 | 6000 |
| Diflunisal | 1000 awal, 500 berikutnya. | 8-12 | 1500 |
| Choline magnesium trisalicylate (Trisilate) | 1000-1500 | 12 | 4000 |
| Acetaminophen (Paracetamol) | 500-1000 | 4-6 | 4000 |
| NSAID | | | |
| Ibuprofen | 200-400 | 12 | 1250 |
| Naproxen | 500 awal, 250 berikutnya. | 6-8 | 3000 |
| Fenoprofen | 300-600 | 8-12 | 150 |
| Indomethacin | 25 | 12 | 400 |
| Sulindac | 150-200 | 6 | 1000 |
| Asam mefenamat | 500 awal, 250 berikutnya. | 6 | 400 |
| Meclofenamate | 50 | 8 | 2000 |
| Tolmetin | 400 | 12 | 30 |
| Piroxicam | 10 | 6-8 | 300 |
| Ketoprofen | 50 | 6-12 | 200 |
| Diclofenac | 50-100 | 6 | 150 |
| Ketorolac | 30-60 | 24 | 20 |
| Tenoxicam | 20 | | |

2.3.1.3 Anestesia lokal

Anestesia lokal merupakan obat yang paling sering digunakan pada pemberian analgesia secara regional dan lokal. Anestesia lokal memiliki mekanisme kerja dengan memblok kanal natrium sehingga menghambat eksitasi dan konduksi saraf.²¹

Anestesia lokal dibagi dalam dua golongan menurut jenis ikatan karbon yang menghubungkan bagian yang larut dalam lemak dengan yang larut dalam air, yaitu golongan ester dan golongan amida yang menentukan penggunaannya dalam klinik. Perbedaan ini menentukan bagaimana metabolisme tubuh terhadap

anestesia lokal tertentu dan bagaimana kemungkinan terjadinya efek samping berupa alergi di antara kedua golongan tersebut.²¹

Golongan ester relatif tidak stabil dalam larutan dan cepat dihidrolisa oleh enzim kolinesterase plasma dan menghasilkan para-amino benzoate (PABA) yang berhubungan dengan kejadian alergi dan reaksi hipersensivitas. Sebaliknya, golongan amida relatif stabil dalam larutan dan lebih lambat dimetabolisme dengan reaksi hipersensitivitas yang sangat jarang. Perbedaan penting secara klinik ini membuat golongan amida lebih umum digunakan dibanding golongan ester.²¹

Tabel 13. Golongan anestesia lokal²¹

| Golongan amida | Golongan ester |
|--------------------|----------------------|
| <i>Lidocaine</i> | <i>Procaine</i> |
| <i>Bupivacaine</i> | <i>Chlorprocaine</i> |
| <i>Ropivacaine</i> | <i>Cocaine</i> |
| <i>Mepivacaine</i> | <i>Tetracaine</i> |
| <i>Etidocaine</i> | <i>Benzocaine</i> |
| <i>Prilocaine</i> | |
| <i>Dibucaine</i> | |

Anestesia lokal dapat diberikan secara topical, infiltrasi, blok saraf perifer, dan secara neuroaksial seperti intratekal dan epidural. Menurut durasi kerjanya pada penggunaan klinik dapat dibagi atas anestesia lokal dengan durasi kerja singkat seperti *lidocaine* dan durasi kerja lama seperti *bupivacaine*, *ropivacaine*, dan *levobupivacaine*.²¹

2.3.2 Faktor variasi kebutuhan analgesik

1) Jenis operasi

Tipe nyeri akan berbeda pada tipe operasi yang berbeda juga. Operasi pada sendi dihubungkan dengan nyeri yang sangat tajam. Sedangkan nyeri pada operasi abdomen cenderung merasakan nyeri tumpul dan menjadi nyeri yang lebih tajam bila diinduksi oleh batuk dan pergerakan. Nyeri yang berhubungan dengan operasi jari mungkin berespon kurang baik bila diberi opioid akan tetapi sebaliknya bila diberi NSAID.²²

2) Usia, jenis kelamin, dan berat badan

Kebutuhan analgesik pada pria dan wanita hampir sama pada tipe operasi yang sama. Akan tetapi akan ada pengurangan kebutuhan analgesik pada peningkatan usia. Tentu saja, ini sangat penting untuk anestetis mengurangi dosis obat opioid pada pasien usia lanjut. Untuk berat badan, tak ada *evidence based* yang menyebutkan bahwa terdapat perbedaan kebutuhan analgesik pada berat badan yang berbeda pada orang dewasa.²²

3) Faktor psikologis

Kepribadian pasien mampu mempengaruhi persepsi nyeri dan respons obat analgesik. Sehingga, pasien-pasien dengan ansietas rendah dan *score neurocitism* rendah pada skala kepribadian menunjukkan nyeri pasca operasi yang rendah dan membutuhkan dosis rendah opioid daripada pasien yang berskala tinggi. Pasien dengan skor tinggi mungkin menunjukkan insiden yang lebih tinggi pada komplikasi operasi.²²

Tingkat anxiety pasien juga berakibat pada persepsi nyeri. Peningkatan anxiety menghasilkan derajat nyeri pasca operasi dan kebutuhan opioid yang lebih tinggi.²²

4) Variabilitas farmakokinetik

Pada beberapa studi sebelumnya, menunjukkan bahwa variabilitas farmakokinetik bisa memberikan respons relatif buruk pada injeksi tunggal IM yang diberikan pasca operasi setelah ditemukan bahwa beberapa pasien yang diberi perlakuan sama, konsentrasi puncak plasmanya bisa sangat berbeda.²²

5) Variabilitas farmakodinamik

Meskipun ada variasi farmakokinetik yang luas di antara pasien dalam pemberian opioid, alasan utama untuk variasi dalam sensitivitas opioid adalah reseptor opioid.²²

Mencit yang sengaja diberi perlakuan kehilangan gen reseptor μ menunjukkan hilangnya efek analgesia dan kecanduan morfin, meningkatnya sensitivitas pada stimulus nyeri, dan perubahan respons emosional, sedangkan analisis lain pada mencit yang dihilangkan gen reseptor δ -nya menunjukkan adanya peningkatan level anxiety dan tingkah laku depresif.²⁴