

## **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 dengan kerusakan tersebut. Secara kualitatif nyeri dibagi menjadi dua jenis yaitu nyeri fisiologis dan nyeri patologis, pada nyeri sensor normal berfungsi sebagai alat proteksi tubuh. Sementara nyeri patologis merupakan sensor abnormal yang dapat dirasakan 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 *maladaptive pain* atau *neuropathy pain* lanjut/kronik.<sup>5,10,11</sup>

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 dirasakan konstan atau intermiten yang menetap sepanjang suatu periode waktu, biasanya lebih dari tiga bulan termasuk ke dalam nyeri kronik.<sup>5</sup>

Nyeri berdasarkan etiologinya dibedakan menjadi nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik, definisi dari nyeri nosiseptif sendiri merupakan nyeri yang diakibatkan oleh aktivitas atau sensitasi nosiseptor perifer yang menghantarkan stimulasi noxious. Hal ini dapat terjadi pada nyeri pasca operasi dan nyeri kanker, sedangkan nyeri neuropatik merupakan suatu abnormalitas yang didapat pada struktur saraf perifer maupun sentral.<sup>5,10,13</sup>

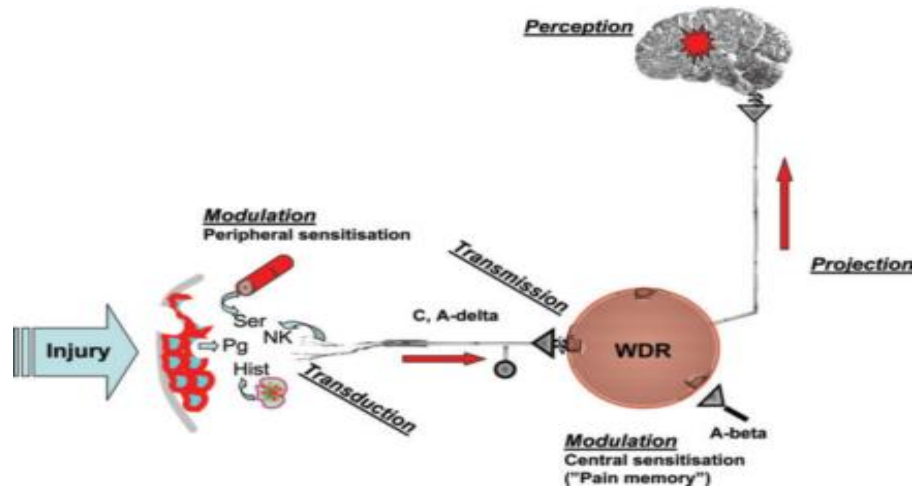
### **2.1.1 Sensitisasi**

Ciri khas nyeri akut adalah nyeri yang terjadi akibat adanya kerusakan jaringan yang nyata (*actual tissue damage*). *Prototipe* nyeri akut adalah nyeri pasca operasi. Antara kerusakan jaringan sampai dirasakan sebagai persepsi nyeri, terdapat suatu rangkaian proses elektrofisiologis yang disebut “*nociception*”.<sup>11-13</sup>

Terdapat 4 proses yang terjadi pada suatu “*nociception*”:<sup>14</sup>

1. Proses transduksi, merupakan proses pengubahan rangsang nyeri menjadi suatu aktifitas listrik yang akan diterima di ujung saraf. Rangsang ini dapat berupa rangsang fisik (tekanan), suhu, atau kimia. Proses transduksi ini dapat dihambat oleh obat anti inflamasi non steroid.
2. Proses transmisi, merupakan penyaluran isyarat listrik yang terjadi pada proses transduksi melalui serat A delta bermielin dan serat C tak bermielin dari perifer ke medulla spinalis. Proses ini dapat dihambat oleh obat anestetik local.<sup>15</sup>

3. Proses *Modulasi*, adalah proses interaksi antara sistem analgetik endogen yang dihasilkan oleh otak dengan rangsang noksius yang masuk di kornu posterior medulla spinalis. Analgetik endogen (enkefalin, endorfin, serotonin, noradrenalin) dapat memblok rangsang noksius pada kornu posterior medulla spinalis. Artinya kornu posterior sebagai pintu dapat terbuka dan tertutup untuk menyalurkan rangsang noksius ke neuron kedua tergantung dari peran dari analgetik endogen tersebut. Proses modulasi ini dipengaruhi oleh pendidikan, motivasi, status emosional dan kultur seseorang. Proses modulasi inilah yang menyebabkan persepsi nyeri menjadi sangat subyektif orang per orang dan sangat ditentukan oleh makna atau arti suatu rangsang noksius. Proses modulasi ini dapat dipengaruhi oleh pemberian opioid eksogen.
4. Persepsi adalah hasil akhir dari interaksi yang komplek dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang pada akhirnya menghasilkan suatu proses subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri.



**Gambar 1.** Persepsi nyeri

Dalam keadaan normal maka rangsang noksius akan dirasakan sebagai nyeri, sebaliknya rangsang lemah dirasakan sebagai bukan nyeri. Rangsang noksius akan dihantarkan oleh serabut kecil yaitu A-delta yang bermielin atau serabut C yang tidak bermielin. Sedangkan rangsang lemah (*innocuous*) seperti rabaan, pijatan dihantarkan oleh serabut besar yaitu serabut A-beta yang bermielin.<sup>17</sup>

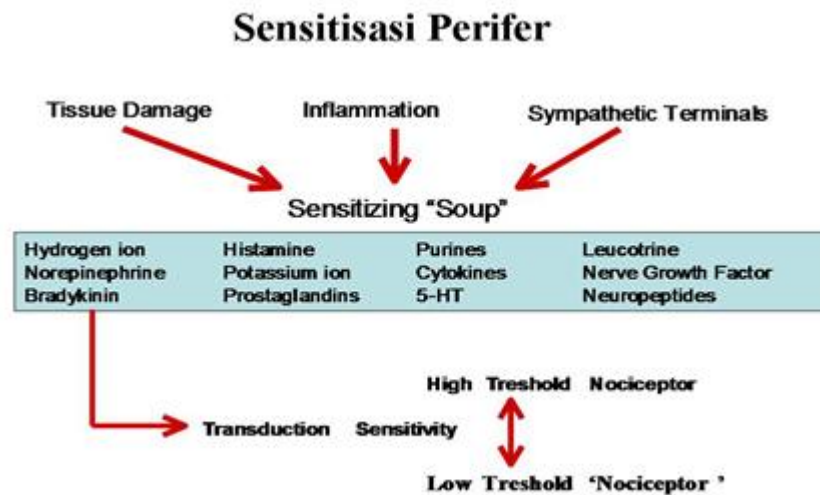
Akan tetapi bila ada kerusakan jaringan atau proses inflamasi, rangsang lemah pada daerah perlukaan, yang dalam keadaan normal tidak menimbulkan nyeri sekarang menjadi nyeri, keadaan ini disebut hiperalgesia primer. Selain itu rangsang kuat pada daerah sekitar luka yang tampak normal, dirasakan sebagai nyeri yang lebih hebat dan berlangsung lebih lama walaupun rangsangan sudah dihentikan, keadaan ini disebut sebagai hiperalgesia sekunder. Hal ini menunjukkan bahwa dalam keadaan terdapat kerusakan jaringan maka terjadi pula perubahan sifat saraf. Kemampuan saraf untuk berubah sifat, disebut sebagai plastisitas susunan saraf. Plastisitas ini

dapat terjadi karena tiap terjadi kerusakan jaringan atau proses inflamasi akan diikuti pula dengan sensitasi baik di perifer maupun di sentral.<sup>17</sup>

Kerusakan jaringan akan menyebabkan dilepaskannya sejumlah substansi nyeri berupa sitokin ( Tumor necrotic factor  $\alpha$  /TNF  $\alpha$ , Interleukin 1B, Interleukin 6), ion K, H, serotonin, bradikinin, histamin, prostaglandin dan lain-lain. Substansi nyeri ini akan merangsang dilepaskannya substansi P dari ujung saraf A-delta ( $A \delta$ ) dan serabut C yang disebut sebagai nosiseptor. Antara substansi nyeri dengan nosiseptor terjadi reaksi positif *feedback* artinya makin banyak nosiseptor yang dibangkitkan, diikuti peningkatan sensitivitas nosiseptor itu.<sup>15</sup>

Peningkatan jumlah maupun peningkatan sensitivitas nosiseptor ini menyebabkan proses transduksi makin meningkat. Meningkatnya proses transduksi menyebabkan terjadinya hiperalgesia primer pada daerah kerusakan jaringan. Selain itu terlepasnya substansi nyeri juga akan mensensitasi nosiseptor disekitarnya, yang akan menyebabkan terjadinya hiperalgesia sekunder.<sup>16</sup>

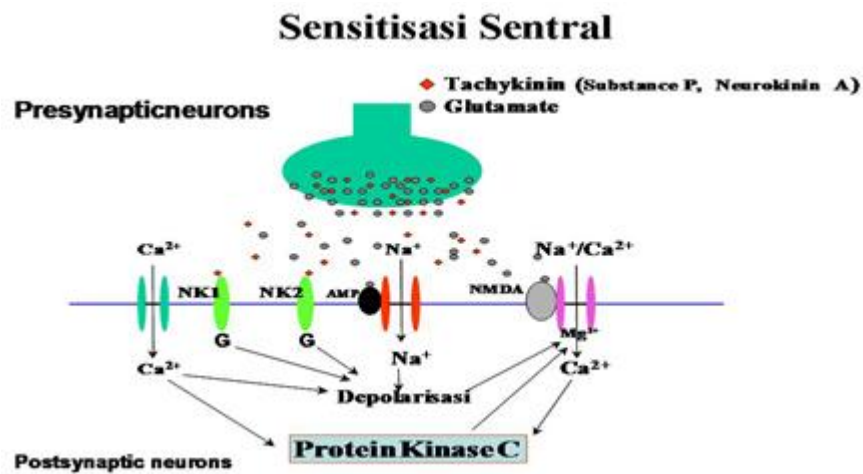
Kerusakan jaringan khususnya jaringan lemak akan menyebabkan terlepasnya asam arakhidonat, yang dengan bantuan enzim *cyclooxygenase* (COX), akan diubah menjadi prostaglandin, yang merupakan salah satu substansi nyeri.<sup>17</sup>



**Gambar 2.** Sensitisasi perifer

Suatu stimulus noxius yang berkepanjangan sebagai akibat pembedahan/inflamasi, akan mengubah respon saraf pada kornu dorsalis medulla spinalis. Aktivitas sel kornu dorsalis akan meningkat seiring dengan lamanya stimulus tersebut. Neuron kornu dorsalis berperan sangat penting dalam proses transmisi dan modulasi suatu stimulus noxius. Neuron kornu dorsalis terdiri atas *first-orderneuron* yang merupakan akhir dari serabut aferen pertama dan *second-orderneuron* sebagai neuron penerima dari neuron pertama. *Second-orderneuron*-lah yang memainkan peran modulasi yang dapat memfasilitasi atau menghambat suatu stimulus noxius. Nosiseptif *second-order neuron* di kornu dorsalis terdiri atas dua jenis, yakni pertama, *nociceptive-specific neuron* (NS) yang secara eksklusif responsif terhadap impuls dari serabut A $\delta$  dan serabut C. Neuron kedua disebut *wide-dynamic range neuron* (WDR) yang responsif terhadap baik stimulus noxius

maupun stimulus non-noksius yang menyebabkan menurunnya *respon treshold* serta meningkatnya *reseptive field*, sehingga terjadi peningkatan signal transmisi ke otak menyebabkan meningkatnya persepsi nyeri. Perubahan-perubahan ini diyakini sebagai akibat terjadinya perubahan pada kornu dorsalis menyusul suatu kerusakan jaringan/inflamasi. Perubahan ini disebut sebagai sensitisasi sentral atau *wind up*. “*Wind-up*” ini dapat menyebabkan neuron-neuron tersebut menjadi lebih sensitif terhadap stimulus lain dan menjadi bagian dari sensitisasi sentral. Ini menunjukkan bahwa susunan saraf pusat tidak bisa diibaratkan sebagai “*hard wired*” yang kaku tetapi seperti plastik, artinya dapat berubah sifatnya akibat adanya kerusakan jaringan atau inflamasi.<sup>17</sup>



Gambar 3. Sensitasi sentral

Sensitisasi sentral inilah yang menyebabkan suatu rangsang lemah (yang dihantarkan oleh serabut  $A\beta$ ), yang normal tidak menyebabkan nyeri sekarang dapat menimbulkan nyeri yang dalam klinik dikenal sebagai *allodinia*.<sup>17</sup>

### **2.1.2 Nyeri pasca operasi tumor payudara**

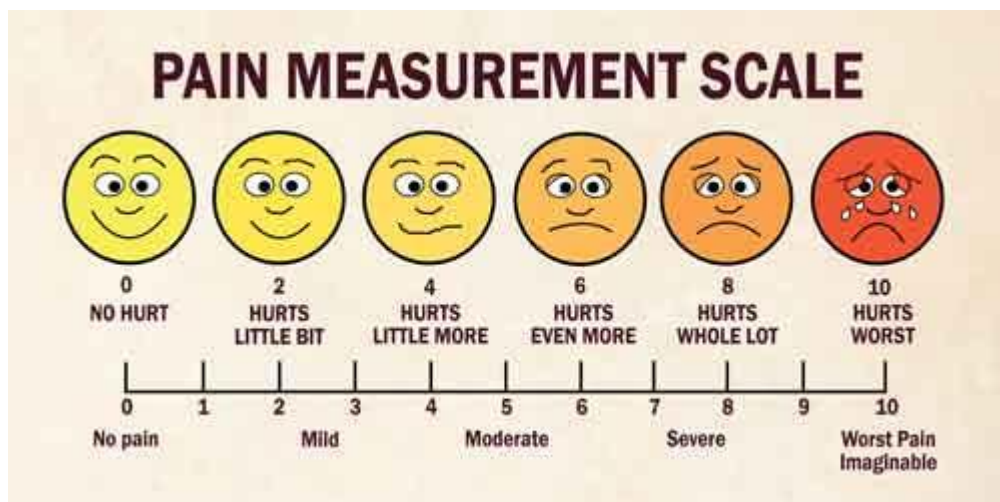
Satu dari delapan wanita akan terkena kanker payudara dimana sekitar 60 persen memerlukan pembedahan kelenjar getah bening dan reseksi tumor payudara primer. Jaringan parut, cedera jaringan dan cedera saraf yang menginervasi daerah pembedahan, berkontribusi terhadap nyeri pasca operasi. Operasi kanker payudara berhubungan dengan timbulnya nyeri di daerah dada, aksila, dan lengan atas berupa sensasi terbakar atau mati rasa. Dalam sebuah penelitian kohort retrospektif, 43% dari pasien menderita nyeri kronik pasca mastektomi. Pada usia produktif, insidensinya mencapai 65%. Beberapa penelitian melaporkan bahwa pasien dengan nyeri kronik setelah pembedahan kanker payudara memiliki stres psikologis dan morbiditas psikiatri yang lebih besar daripada populasi umum.<sup>3,18</sup>

### **2.1.3 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 respon fisiologik tubuh terhadap nyeri itu sendiri, namun pengukuran dengan teknik ini juga tidak dapat memberikan gambaran nyeri itu sendiri. Penatalaksanaan nyeri memerlukan penelitian dan usaha yang cermat untuk memahami pengalaman nyeri pasien. Pasien dapat menunjukkan lokasi nyeri dengan

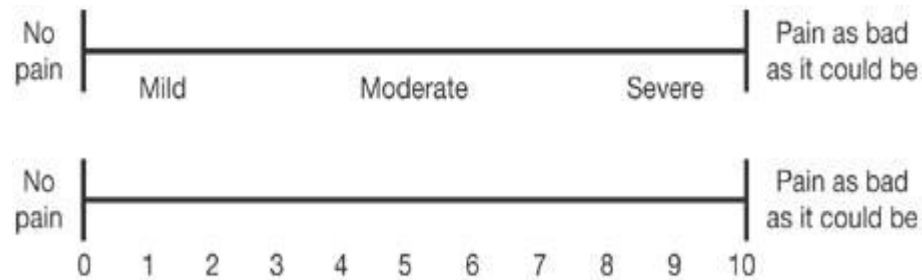


menunjukkan bagian tubuh atau menandakannya di gambaran tubuh manusia. Pengukuran ini penting untuk menyusun program analgetik pasca pembedahan. Derajat nyeri dapat diukur dengan berbagai macam cara. Yang sering digunakan untuk menilai intensitas nyeri pasien adalah skala numerik dan skala verbal. Skala numerik terdiri dari dua bentuk yaitu visual dan tulisan.<sup>10,12</sup>



**Gambar 4.** *Pain Measurement Scale*

Salah satu cara untuk menilai intensitas nyeri yaitu dengan menggunakan *Visual Analog Scale* (VAS). Skala ini berupa suatu garis lurus yang panjangnya biasanya 10 cm, dengan penggambaran verbal pada masing-masing ujungnya, seperti angka 0 (tanpa nyeri) sampai angka 10 (nyeri terberat). Nilai VAS 0 - <4 = nyeri ringan, 4 - <7 = nyeri sedang dan 7-10 = nyeri berat.



**Gambar 5. VAS**

Pasien diminta untuk membuat tanda pada garis tersebut dan dinilai yang di dapat 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 sudah terbukti merupakan skala linear yang di terapkan pada pasien dengan nyeri akut pasca operasi.<sup>10,11,13</sup>

Alat bantu untuk mengukur intensitas nyeri sangat bervariasi dan sangat subjektif penilainnya 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.<sup>14</sup>

#### **2.1.4 Faktor-faktor yang mempengaruhi nyeri**

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

### 1). 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 di terimanya. Sedangkan pada kelompok usia lanjut mereka cenderung mengabaikan nyeri karena dianggap sebagai proses penuaan normal, dan tidak melaporkan keadaan nyerinya karena merasa takut mengalami penyakit yang serius.<sup>13,19</sup>

### 2). 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.<sup>13</sup>

### 3). Pengalaman sebelumnya

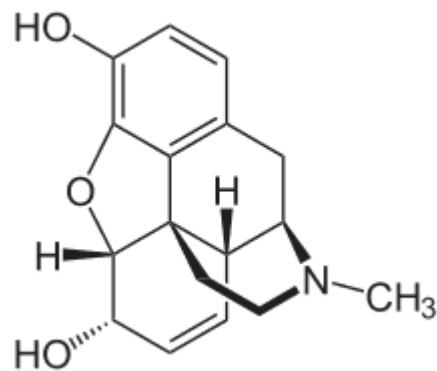
Persepsi nyeri berbeda-beda pada setiap individu, pada pasien yang belum pernah merasakan nyeri sama sekali, maka pasien tersebut akan merasa sangat terganggu dengan keberadaan nyeri tersebut. Apabila pasien sejak lama sering mengalami serangkaian episode nyeri tanpa pernah sembuh, maka dapat muncul gejala anxiety 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.<sup>13,20</sup>

#### 4). 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 perasaan nyeri.<sup>13</sup>

### 2.2 Morfin

Morfin sebagai prototipe opioid merupakan pilihan utama dalam penatalaksanaan nyeri, terutama nyeri pasca operasi derajat sedang hingga berat.<sup>21,22</sup> Opioid bertindak sebagai agonis terhadap reseptor opioid stereospesifik yang terjadi pada pra serta pascasinaps di susunan saraf pusat (SSP) dan jaringan perifer. Morfin dipergunakan sebagai analgetik pasca operasi dengan dosis 2–5 mg dengan interval 5–10 menit secara titrasi sehingga mencapai level analgetik yang adekuat.<sup>22</sup>



**Gambar 6.** Struktur Morfin

### **2.2.1 Farmakokinetik**

Absorpsi morfin dari saluran cerna lambat dan bervariasi. Obat ini biasanya tidak diberikan per-oral. Morfin mengalami metabolisme lintas I di hepar karena itu suntikan intramuskular, subkutan, atau intravena menghasilkan respon yang lebih nyata. Morfin dalam hepar dimetabolisme menjadi glukoronida. Morfin -6-glukoronida merupakan analgetik yang sangat kuat, sedangkan konjugasi pada posisi-3 tidak aktif. Konjugat ini diekskresikan terutama ke dalam urin, dan sebagian kecil ke empedu. Morfin cepat memasuki semua jaringan tubuh, termasuk janin wanita hamil dan seharusnya tidak diberikan untuk analgetik selama persalinan. Hanya dalam persentase kecil morfin menembus sawar darah otak, karena morfin paling kurang lipofilik dari opioid pada umumnya.<sup>23</sup>

### **2.2.2 Farmakodinamik**

Opioid memperlihatkan efek utamanya dengan berinteraksi dengan reseptor opioid pada sistem saraf pusat dan saluran cerna. Opioid menyebabkan hiperpolarisasi sel saraf, menghambat pelepasan saraf, dan penghambatan presinaptik pelepasan transmitter. Morfin bekerja pada reseptor  $\pi$  dalam lamina I dan lamina II dari substansia gelatinosa medula spinalis, dan menurunkan pelepasan substansia P, yang memodulasi persepsi nyeri dalam medula spinalis. Morfin juga menghambat pelepasan banyak transmitter eksitatori dari ujung saraf terminal yang membawa rangsangan noniseptif. Morfin menyebabkan Analgesia (menghilangkan nyeri tanpa hilangnya kesadaran). Opioid menghilangkan nyeri dengan meningkatkan ambang

rasa nyeri pada tingkat medulla spinalis, dan mengubah persepsi otak terhadap nyeri.<sup>23</sup>

Pemberian 10 mg/70 kgBB morfin subkutan dapat menimbulkan analgesia pada pasien dengan nyeri yang bersifat sedang hingga berat misalnya pada nyeri pasca operasi.<sup>24</sup>

### **2.2.3 Efek samping**

Terjadi depresi pernapasan yang berat, merupakan salah satu efek samping yang dapat terjadi pada pasien yang mendapatkan terapi morfin. Efek samping lain adalah mual muntah, disforia, dan alergi yang meningkatkan efek hipotensi. Peningkatan tekanan intrakranial, terutama pada jejas kepala. Pada hipertrofi prostat, morfin dapat menyebabkan retensi urin akut.<sup>23</sup>

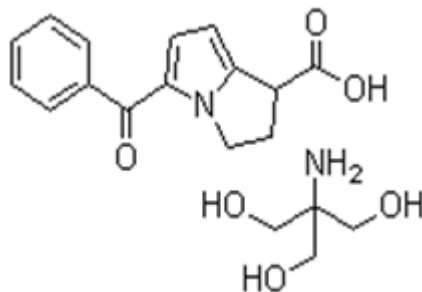
## **2.3 Ketorolak**

Ketorolak adalah *Non Steroid Anti Inflammation Drugs* (NSAIDs) dengan masa kerja sedang yang diperkenalkan untuk penggunaan sistemik utama sebagai analgetik, bukan sebagai obat anti-inflamasi (walaupun mempunyai sifat-sifat NSAIDs yang tipikal). Obat ini tampaknya mempunyai efek analgetik yang bermakna dan telah digunakan dengan berhasil untuk menggantikan morfin dalam beberapa situasi yang melibatkan nyeri pasca operasi ringan dan sedang.<sup>25</sup>

Ketorolak merupakan analgetik poten dengan efek anti-inflamasi sedang. Ketorolak merupakan satu dari sedikit NSAIDs yang tersedia untuk pemberian parenteral. Absorpsi oral dan intramuskular berlangsung cepat mencapai puncak

dalam 30-50 menit. Bioavailabilitas oral 80% dan hampir seluruhnya terikat protein plasma.<sup>26</sup>

Ketorolak secara kompetitif menghambat kedua isoenzim siklooksigenase, *COX-1* dan *COX-2*, dengan cara memblokir ikatan arakhidonat yang menghasilkan efek farmakologis antiinflamasi, analgesia dan antipireksia. Ketorolak intramuskular (IM) sebagai analgetik pasca operasi, masa kerjanya lebih panjang dan efek sampingnya lebih ringan. Obat ini dapat diberikan peroral. Dosis IM 30-60mg, IV 15-30 mg, dan oral 5-30 mg. Ketorolak 30 mg IM setara dengan morfin 10 mg. Keuntungan penting dari ketorolak untuk terapi analgetik yaitu tidak menimbulkan depresi ventilasi atau depresi kardiovaskuler.<sup>26-28</sup>



**Gambar 7.** Struktur Ketorolak

### 2.3.1 Farmakokinetik

Ketorolak adalah bentuk rantai campuran rasemik S dan R enantiomer. S-enantiomer dieliminasi dua kali lebih cepat dibandingkan R-enantiomer. Waktu paruh S-enantiomer kurang lebih 2,5 jam dan R-enantiomer mendekati 5 jam. 92% dieksresikan melalui urin dan 6% melalui feses. *Clearance* obat jauh lebih rendah lagi pada orang tua dan dosis ketorolak yang diberikan harus kurang dibanding dengan

dewasa muda. Ketorolak dimetabolisme terutama oleh sitokrom P450 kemudian dikongjugasi asam glukoronat. Pada pemberian dosis tunggal intravena waktu paruh 5,2 jam, puncak analgetik dicapai dalam 120 menit, dengan onset 30 menit. Lama analgetik 4-6 jam. Ekskresi terutama melalui ginjal((91,4%) dan 6,1% melalui feses. Absorpsi cepat dan sempurna di lambung dalam bentuk metabolit tidak aktif. Ketorolak dapat digunakan sebagai obat tambahan pada terapi analgetik dengan morfin, menghasilkan penurunan dosis morfin dan mempertinggi efek analgetik dibandingkan penderita-penderita yang tidak mendapatkan ketorolak.<sup>29</sup>

### **2.3.2 Farmakodinamik**

Pengaruh pemberian ketorolak terhadap beberapa sistem dalam tubuh manusia adalah pada sistem kardiovaskuler, ketorolak tidak menyebabkan perubahan yang bermakna pada parameter jantung dan hemodinamik tidak banyak dipengaruhi. Sistem pernafasan tidak terdapat depresi pernafasan. Sistem pencernaan, ketorolak 30 mg menyebabkan mual dan muntah yang lebih jarang dibandingkan dengan morfin 10 mg dan 12 mg, dapat menyebabkan iritasi lambung, perdarahan gastrointestinal. Sistem saraf pusat, pada dosis berulang penggunaan ketorolak 30 mg menunjukkan rasa kantuk sebesar 14%. Dibiidang hematologi, ketorolak menghambat agregasi trombosit, dapat memperpanjang waktu perdarahan, hambatan agregasi trombosit akan hilang dalam waktu 24 jam sampai 48 jam setelah obat dihentikan.<sup>30</sup>

### **2.3.3 Efek samping**

Efek samping dari ketorolak sama dengan NSAIDs lainnya. Komplikasi dan efek samping akibat penggunaan NSAIDs yaitu perdarahan,



disfungsi platelet, perdarahan gastrointestinal dan gangguan ginjal.<sup>8</sup> Efek samping lainnya gangguan saluran cerna, mengantuk, pusing dan sakit kepala.<sup>3</sup>