

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nyeri

2.1.1 Definisi Nyeri

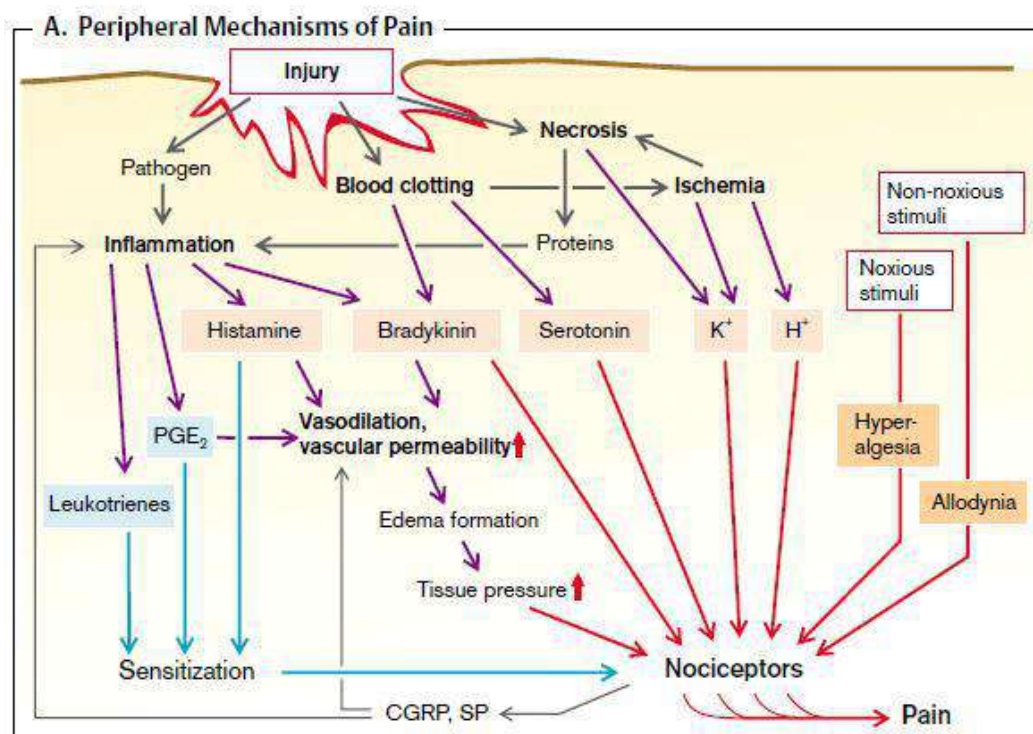
Nyeri adalah pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan, baik aktual maupun potensial atau yang digambarkan dalam bentuk kerusakan tersebut (Sukandar dkk, 2013). Nyeri adalah suatu pengalaman sensorik yang multidimensional. Fenomena ini dapat berbeda dalam intensitas (ringan, sedang, berat), kualitas (tumpul, seperti terbakar, tajam), durasi (transien, intermiten, persisten), dan penyebaran (superfisial atau dalam, terlokalisir atau difus). Meskipun nyeri adalah suatu sensasi, nyeri memiliki komponen kognitif dan emosional, yang digambarkan dalam suatu bentuk penderitaan. Nyeri juga berkaitan dengan refleks menghindar dan perubahan output otonom (Bahrudin, 2018).

2.1.2 Patofisiologi Nyeri

Rangsangan nyeri diterima oleh nosiseptor pada kulit bisa intensitas tinggi maupun rendah seperti perenggangan dan suhu serta oleh lesi jaringan. Sel yang mengalami nekrotik akan merilis K^+ dan protein intraseluler. Peningkatan kadar K^+ ekstraseluler akan menyebabkan depolarisasi nosiseptor, sedangkan protein pada beberapa keadaan akan menginfiltrasi mikroorganisme sehingga menyebabkan peradangan / inflamasi. Akibatnya, mediator nyeri dilepaskan seperti leukotrien, prostaglandin E_2 , dan histamin yang akan merangsang nosiseptor sehingga rangsangan berbahaya dan tidak berbahaya dapat menyebabkan nyeri (hiperalgesia atau allodynia) (Mutschler, 1991).

Selain itu lesi juga mengaktifkan faktor pembekuan darah sehingga bradikinin dan serotonin akan terstimulasi dan merangsang nosiseptor. Jika terjadi oklusi pembuluh darah maka akan terjadi iskemia yang akan menyebabkan akumulasi K^+ ekstraseluler dan H^+ yang selanjutnya mengaktifkan nosiseptor.

Histamin, bradikinin, dan prostaglandin E2 memiliki efek vasodilator dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. Hal ini menyebabkan edema lokal, tekanan jaringan meningkat dan juga terjadi Perangsangan nosiseptor. Bila nosiseptor terangsang maka mereka melepaskan substansi peptida P (SP) dan kalsitonin gen terkait peptida (CGRP), yang akan merangsang proses inflamasi dan juga menghasilkan vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. Vasokonstriksi (oleh serotonin), diikuti oleh vasodilatasi, mungkin juga bertanggung jawab untuk serangan migrain. Perangsangan nosiseptor inilah yang menyebabkan nyeri (Sukandar. dkk. 2013).



Gambar 2.1 Mekanisme Nyeri (Silbernagl/Lang, 2000)

Perangsangan pada nosiseptor menimbulkan potensial aksi yang dihantarkan sepanjang serabut saraf aferen ke *spinal cord* (sumsum tulang belakang). Potensial aksi berlanjut ke *dorsal horn* (ujung seperti tanduk) dan kemudian secara asenden ke arah pusat yang lebih tinggi. Talamus beraksi sebagai

stasiun pemancar dan meneruskan rangsangan ke struktur pusat yang akan memproses rasa nyeri lebih lanjut (Sukandar. dkk. 2013).

Tubuh mengatur rasa nyeri melalui beberapa proses. Sistem opiate endogen terdiri dari neurotransmitter (misal : enkepalin, dinorfin dan β -endorfin) dan reseptor (contoh : μ, δ, κ) yang ditemukan di seluruh sistem saraf pusat. Opioid endogen terikat pada reseptor opioid dan menghambat penghantaran rangsangan nyeri. Sistem saraf pusat juga mengandung sistem descending untuk mengontrol penghantaran rangsangan nyeri. Sistem ini berawal di otak dan dapat menghambat penghantaran nyeri sinapsis pada *dorsal horn*. Neurotransmitter penting meliputi opioid endogen, serotonin, norepinephrin, γ -amino butirat (GABA) dan neurotensin (Sukandar. dkk. 2013).

2.1.3 Penanganan Nyeri

Penanganan nyeri bertujuan untuk meminimalkan nyeri dan memberikan kenyamanan yang memadai pada dosis analgetik efektif terendah. Pada dasarnya penanganan nyeri dapat dilakukan dengan banyak modalitas yaitu dengan farmakologi, non-farmakologi, terapi intervensi dan operatif. Jenis penanganan nyeri yang diberikan ke pasien dengan nyeri sangat tergantung dari diagnosis, jenis dan intensitas nyeri yang dialami (Kepmenkes, 2019).

a. Terapi non farmakologis

Penanganan nyeri dengan modalitas non-farmakologi adalah penggunaan modalitas yang berperan dalam mengurangi nyeri tanpa menggunakan obat-obat analgesia. Modalitas ini dapat berupa terapi fisik, terapi relaksasi, hipnoterapi, terapi stimulasi saraf, terapi okupasi, konseling psikologi dan lainnya. Beberapa pendekatan non farmakologis untuk tata laksana nyeri, diantaranya :

1) Modalitas

Berdasarkan Kepmenkes RI No. 481 tahun 2019 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Nyeri disebutkan bahwa Terapi fisik dengan menggunakan modalitas juga berperan dalam manajemen nyeri.

Berikut adalah beberapa modalitas yang digunakan dalam manajemen nyeri:

- a) Terapi laser; Laser (*light amplification by stimulated emission of radiation*) melalui efek fisiologisnya sebagai fotobiomodulasi yang terbagi dua menjadi fotobiostimulasi dan fotobioinhibisi yang keduanya berperan dalam manajemen nyeri.
 - b) TENS ((*transcutaneous electrical nerve stimulation*); TENS sebagai salah satu terapi non invasif terhadap penanganan nyeri. Adapun prinsip biofisik yang mendasari TENS yaitu meneruskan/menyampaikan arus listrik melalui perantara kulit.
 - c) *Ultrasound* (US); US memberikan efek panas terhadap jaringan yang mengandung kolagen tinggi seperti tendon, ligamen, kapsul sendi, dan fasciae. US dalam mengontrol rasa sakit dengan mengubah transmisi atau persepsi atau dengan memodifikasi kondisi yang mendasari rasa nyeri.
 - d) Hidroterapi; Efek fisiologis dan terapeutik didasari pada efek termal dan mekanik. Efek termal melalui *cryotherapeutic* dan *thermotherapeutic* yang dapat menstimulasi sensorik melalui mekanoreseptor perifer dalam proses transmisi nyeri pada peringkat medulla spinalis.
 - e) *Cryotherapy*: terapi ini adalah menggunakan *ice pack*, handuk dingin atau preparat gel pack yang diaplikasikan pada kulit.
- 2) Manipulasi
- Manipulasi spinal merupakan teknik terapi manual dimana beban yang diberikan pada tulang belakang menggunakan metode panjang/pendeknya pengungkit.
- 3) *Taping*
- Kinesio *tape* merupakan elastis *tape* yang digunakan oleh dokter untuk meningkatkan performa dalam beraktifitas dan memfasilitasi penurunan rasa nyeri selama beraktivitas fisik pada individu dengan cedera jaringan.

4) *Spray and stretch*

Dengan terapi ini dapat menurunkan nyeri pada pasien-pasien yang mengalami *myofascial pain*.

5) *Dry needle*

Trigger point dry needle merupakan prosedur seperti tusuk jarum akupunktur dimana insersinya pada kulit hingga otot dilokasi yang terdeteksi nyeri *myofascial*.

6) *Exercise/latihan*

Literatur saat ini menunjukkan bahwa dengan latihan memiliki efek baik atau berefek potensial bermanfaat dalam mengurangi risiko eksaserbasi nyeri punggung atau disabilitas dalam bekerja.

7) Ortosis, prostesis dan sepatu

Dengan ortosis Lumbar dalam mencegah perburukan dan sebagai tata laksana pada LBP (*low back pain*).

8) Intervensi psikologik.

b. Terapi farmakologi

Penanganan nyeri dengan pendekatan farmakologi adalah penggunaan obat-obatan analgesia yang digunakan untuk mengurangi nyeri yang ada berdasarkan patomekanisme terjadinya nyeri. Analgesia yang termasuk di dalamnya adalah analgesia opioid, seperti opioid kuat (morfin, pethidine, fentanyl, hydromorphone, dan oxycodone dan lainnya) dan opioid lemah (kodein, tramadol); analgesia non-opioid (parasetamol, anti inflamasi non steroid (AINS)), *specific Siklooksigenase-2 inhibitor*; NMDA receptor antagonist (ketamin, dextrometorphane); Obat anti-neuropatik, antikonvulsan, antidepresan, *muscle relaxant*, botulinum toxin, *topical agents*, dan lainnya (Kepmenkes, 2019).

Terapi farmakologi merupakan terapi yang paling sering diberikan pada kasus nyeri, obat-obatan yang dipakai adalah golongan analgesik. Kesuksesan tata laksana nyeri dapat dilihat dengan pemberian analgesik yang memadai tanpa menimbulkan efek samping yang berlebihan. Secara umum, kebijakan WHO merekomendasikan tata laksana awal nyeri dengan penggunaan non-

opioid, seperti OAINS dan asetaminofen. Jika nyeri masih dirasakan, maka direkomendasikan tata laksana dengan pemberian opioid dosis rendah seperti kodein atau tramadol, tata laksana selanjutnya jika nyeri tetap berlanjut maka penggunaan opioid dosis tinggi seperti morfin hingga pasien tidak merasakan nyeri. Pada setiap tahap tata laksana, terapi adjuvant, seperti antidepresi atau antikonvulsan, juga dapat diberikan untuk membantu dalam mengurangi kecemasan pasien. Beberapa obat adjuvant ini juga dapat berperan dalam mengurangi rasa nyeri. Terapi kombinasi analgetik opioid dengan non-opioid sering lebih efektif dibandingkan dengan monoterapi dan memungkinkan untuk mengurangi dosis obat masing-masing (FKUI, 2019). Algoritma nyeri dapat dilihat pada lampiran.

Pilihan utama untuk terapi nyeri neuropatik, masih menjadi tantangan utama klinisi hingga saat ini. Golongan obat yang paling sering dipelajari dalam konteks nyeri neuropatik adalah antidepresan, antikonvulsan dan opioid, yang memiliki khasiat dan dosis yang terbatas dalam mengatasi nyeri (FKUI, 2019).

2.2 Analgetik

Analgetik adalah senyawa yang dalam dosis terapeutik meringankan atau menekan rasa nyeri, tanpa memiliki kerja anestesi umum (Mutschler, 1991). Berdasarkan potensi kerja, mekanisme kerja dan efek samping analgetik dibedakan dalam dua kelompok, yaitu :

1. Analgetik yang berkhasiat kuat, bekerja pada pusat (hipoanalgetik, kelompok opiat).
2. Analgetik yang berkhasiat lemah (sampai sedang), bekerja terutama pada perifer dengan sifat antipiretik dan kebanyakan juga mempunyai sifat anti inflamasi dan antireumatik.

2.2.1 Penggolongan Analgetik

1. Analgetik kuat (analgetik opioid)

Analgesik opioid merupakan kelompok obat yang memiliki sifat seperti opium. Alkaloid opioid menimbulkan analgesia melalui kerjanya di daerah otak

yang mengandung peptida yang memiliki sifat farmakologik menyerupai opioid. Ada 3 jenis utama reseptor opioid yaitu mu (μ), delta (δ) dan kappa (κ). Reseptor μ memperantarai efek analgetik mirip morfin, euphoria, depresi nafas, miosis, berkurangnya motilitas saluran cerna. Reseptor κ diduga memperantarai analgesia seperti yang ditimbulkan pentazosin, sedasi serta miosis dan depresi nafas yang tidak sekuat agonis μ . Reseptor δ selektif terhadap enkefalin dan reseptor epsilon (FKUI, 2019).

Berdasarkan kerjanya pada reseptor obat golongan opioid dibagi menjadi 4 yaitu :

- a. agonis penuh (kuat),
- b. agonis parsial (agonis lemah sampai sedang),
- c. campuran agonis dan antagonis, dan
- d. 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 (FKUI, 2019).

Tabel 2.1 Klasifikasi Obat Golongan Opioid (FKUI, 2019)

Struktur dasar	Agonis kuat	Agonis lemah – sedang	Campuran agonis – antagonis	Antagonis
Fenantren	Morfin	Kodein	Nalbufin	Nalorfin
	Hidromorfon	Oksikodon	Buprenorfin	Nalokson
	Oksimorfon	Hidrokodeon		Naltrekson
Fenil heptilamin	Metadon	Propoksifen		
Fenilpiperidin	Meperidine	Difenoksilat		
	Fentanyl			
Morfinan	Levorfanol		Butorfanol	
Benzomorfan			pentazosin	

Berdasarkan rumus bangunnya obat golongan opioid dibagi menjadi derivat fenantren (morfin dan turunannya), fenilheptilamin (metadon dan propoksifen), fenilpiperidin, morfinan dan benzomorfan (lihat tabel 2.1). Berikut penjelasan masing-masing sediaan yang beredar di pasaran:

a. Morfin dan alkaloid opium

Efek morfin pada susunan saraf pusat dan usus terutama karena morfin bekerja sebagai agonis pada reseptor mu. Efek morfin berupa analgesia dan narkosis. Opioid menimbulkan efek analgesia dengan berikatan pada reseptor opioid di SSP dan medula spinalis yang berperan pada transmisi dan modulasi nyeri. Morfin dapat diabsorpsi usus, pemberian oral mempunyai efek analgetik lebih kecil dibandingkan dengan parenteral dengan dosis yang sama (FKUI, 2019).

b. Meperidin dan derivat fenilpiperidin lain.

Meperidin atau petidin bekerja sebagai agonis reseptor mu. Seperti morfin petidin menimbulkan analgesia, sedasi, euphoria, depresi nafas dan efek sentral lain. Efek analgetik timbul lebih cepat setelah pemberian subkutan atau IM yaitu 10 menit, mencapai puncak dalam 1 jam dengan masa kerja 3-5 jam. Efektivitas pemberian oral setengahnya daripada bila diberikan secara parenteral. Beberapa derivat meperidin diantaranya difenoksilat, alfaprodin dan fentanyl (FKUI, 2019).

c. Metadon dan opioid lain (propoksifen)

Dalam dosis tunggal metadon tidak menimbulkan hipnosis sekuat morfin. Efek analgetik 7,5-10 mg metadon sama kuat dengan 10 mg morfin. Efek analgetik mulai timbul 10-20 menit setelah pemberian parenteral, 30-60 menit setelah pemberian oral. Metadon berefek antitusif, menimbulkan hiperglikemi, hipotermia dan pelepasan ADH. Metadon menyebabkan vasodilatasi perifer sehingga dapat menimbulkan hipotensi ortostatik. Metadon diabsorpsi secara baik oleh usus dan dapat ditemukan dalam plasma setelah 30 menit pemberian oral, kadar puncak dicapai setelah 4 jam (FKUI, 2019).

Propoksifen, berefek analgetik karena kerja sentralnya. Propoksifen terikat pada reseptor mu meskipun kurang selektif dibandingkan morfin. Seperti

kodein kombinasi propoksifen dengan asetosal berefek analgesic yang jauh lebih baik daripada jika masing masing obat. Propoksifen tidak berefek antitusif (FKUI, 2019).

d. Antagonis opioid dan agonis parsial

Nalokson, naltrekson, nalorfin, levalorfan, siklazosin dan sejenisnya merupakan antagonis opioid. Antagonis opioid ini dindikasikan untuk mengatasi depresi nafas akibat takar lajak opioid, pada bayi yang baru dilahirkan oleh ibu yang mendapat opioid sewaktu persalinan, dalam hal ini nalokson merupakan obat terpilih. Obat ini juga digunakan untuk mendiagnosis dan mengobati ketergantungan fisik terhadap opioid (FKUI, 2019).

Pentazosin merupakan agonis parsial, dindikasikan untuk mengatasi nyeri sedang, tetapi kurang efektif dibandingkan morfin untuk nyeri berat. Obat ini juga digunakan untuk medikasi praanestetik. Bila digunakan untuk analgetik obstetric, pentazosin dapat mengakibatkan depresi nafas. Antagonis parsial yang lain adalah butorfanol, buprenorfin dan tramadol (FKUI, 2019).

Butorfanol memiliki profil kerja mirip pentazosin, Butorfanol efektif untuk mengatasi nyeri akut paska bedah sebanding dengan morfin, meperidine atau pentazosin. Tramadol adalah analog kodein sintetik yang merupakan agonis reseptor mu yang lemah. Sebagian dari efek analgetiknya ditimbulkan oleh inhibisi ambilan norefinefrin dan serotonin. Tramadol sama efektif dengan morfin atau meperidine untuk nyeri ringan sampai sedang, tetapi lemah untuk nyeri berat. Untuk nyeri persalinan tramadol sama efektif dengan meperidine dan kurang menyebabkan depresi pernafasan pada neonates. Bioavailabilitas tramadol setelah dosis tunggal secara oral 68% dan 100% bila digunakan secara IM. Analgetik tramadol timbul dalam 1 jam setelah penggunaan secara oral, dan mencapai puncak dalam 2-3 jam. Lama analgesia sekitar 6 jam. Dosis maksimum per hari yang dianjurkan 400 mg (FKUI, 2019).

2. Analgetik lemah – sedang (Parasetamol dan Obat Anti Inflamasi Nonsteroid (OAINS)

Dalam mengatasi nyeri OAINS bekerja dengan cara menghambat hormon pemicu peradangan, yaitu hormon prostaglandin. Dengan berkurangnya

peradangan, rasa nyeri juga akan berkurang dan demam akan turun. Prostaglandin diproduksi oleh enzim yang disebut siklooksigenase (COX), yang terdiri dari dua jenis: *siklooksigenase-I* dan *siklooksigenase-II*. Kedua enzim *siklooksigenase* bertanggung jawab untuk meningkatkan peradangan dan demam, sementara hanya *siklooksigenase-I* yang menghasilkan prostaglandin yang melindungi lapisan perut dan menyokong trombosit (Sukandar, 2013).

OAINS bekerja dengan menghalangi *siklooksigenase-I* dan *siklooksigenase-II*. Karena prostaglandin bekerja melindungi lapisan perut dan meningkatkan pembekuan darah berkurang, OAINS dapat berpotensi menyebabkan penyakit lambung dan perdarahan. Inhibitor *siklooksigenase-II* bekerja dengan menghalangi *siklooksigenase-II* untuk meredakan rasa sakit dan peradangan, sedangkan *siklooksigenase-I* tidak dihambat sehingga lebih aman untuk lambung. Obat ini termasuk celecoxib dan rofecoxib (Sukandar, 2013).

Berdasarkan cara kerjanya, NSAID dibagi lagi menjadi dua golongan, yaitu non-selektif *siklooksigenase* inhibitor dan *Siklooksigenase-2* inhibitor.

a. Non-selectif *siklooksigenase* inhibitor

NSAID golongan ini mengurangi produksi prostaglandin dengan dengan cara menghambat enzim *siklooksigenase-1* dan *siklooksigenase-2*. Cara kerja ini dapat meningkatkan risiko terjadinya efek samping pada lambung, seperti gastritis atau tukak lambung Hal ini karena fungsi utama *siklooksigenase-1* adalah menghasilkan prostaglandin yang berguna untuk melindungi lambung. Obat NSAID yang termasuk ke dalam non-selective *siklooksigenase* inhibitor adalah: ibuprofen, aspirin, naproxen, diclofenac, indomethacin, asam mefenamat, piroxicam, meloxicam, ketoprofen, dexketoprofen, nabumetone, ketorolac dan etodolac.

b. *siklooksigenase-2* Inhibitor

siklooksigenase-2 inhibitor bekerja secara spesifik dengan menghambat enzim *siklooksigenase-2*, yang menghasilkan prostaglandin ketika ada infeksi atau cedera. Dengan cara kerjanya, OAINS golongan *siklooksigenase-2* inhibitor relatif lebih aman terhadap lambung, meskipun risiko terjadinya efek samping

masih ada. Obat yang termasuk ke dalam golongan OAINS adalah *celesikloogsigenaseib*, *etorisikloogsigenaseib* dan *paresikloogsigenaseib*.

3. Analgetik adjuvan

Analgesik adjuvan adalah obat-obatan yang secara primer bukan penghilang rasa sakit tetapi dapat memberikan efek analgesik. Terdapat bermacam-macam analgesik adjuvan antara lain : anestesi lokal, anti aritmia, steroid, anti konvulsan, anti depresan, pelemas otot dan sebagainya. Mekanisme kerja analgesik adjuvan antara lain dengan bekerja pada kanal natrium, menghambat reuptake serotonin dan nor-epinefrin, menghambat reseptor NMDA (contoh ketamine), kortikosteroid dan lain-lainnya (Kepmenkes, 2019).

2.2.2 Analgetik Paska Bedah

Nyeri Paska Operasi (NPO) adalah suatu reaksi kompleks tubuh terhadap kerusakan jaringan (mulai dari sayatan kulit hingga kerusakan yang ditimbulkan proses operasi), tarikan atau regangan pada organ dalam tubuh, maupun penyakitnya (misal kanker, gangguan tulang belakang dan lain lain). Keluhan yang timbul merupakan gabungan respons fisik, emosi maupun otonom (Surya Panji, 2020).

Seiring dengan kemajuan teknik operasi dan anestesi, hal ini mendapat perhatian yang serius bagi para dokter yang menangani pasien di kamar operasi. Saat ini dikembangkan berbagai teknik bedah dan anestesi untuk mengurangi NPO. Teknik bedah yang dikembangkan meliputi teknik minimal invasive seperti laparoskopi, dengan sayatan yang kecil sehingga nyeri paska operasi sangat berkurang. Teknik anestesi juga berkembang pesat tidak hanya berupa obat infus, namun berbagai teknik blok saraf digunakan untuk mengatasi NPO. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa NPO menyebabkan berbagai reaksi yang merugikan bagi tubuh, seperti misalnya : gangguan irama jantung, peningkatan tekanan darah dan laju nadi dimana pada beberapa pasien hal ini bisa menimbulkan efek yang merugikan, peningkatan kebutuhan insulin pada pasien diabetes, gangguan metabolisme protein, gangguan pernafasan dan mual muntah (Surya Panji, 2020). Penatalaksanaan nyeri bisa diberikan dengan berbagai cara :

1. Obat-obat golongan opioid (misalnya morfin, pethidin, fentanyl). Merupakan terapi utama untuk nyeri sedang-berat paska operasi. Efek analgesia (anti nyeri) didapat dengan cara menghambat respons otak terhadap stimulus nyeri. Obat golongan ini bisa diberikan via jalur pembuluh darah, obat minum, suntikan di otot, via jalur epidural. Efek samping obat-obatan golongan ini adalah mual muntah, gangguan pernafasan, pusing, ngantuk, konstipasi, gatal-gatal. Efek samping bisa dikurangi dengan cara mengurangi dosis dengan mengkombinasikan dengan obat-obatan jenis lain,
2. Obat-obat golongan non opioid (misalnya parasetamol, golongan OAINS). Merupakan obat untuk menangani nyeri ringan – sedang paska operasi. Mekanisme kerja utama adalah dengan menghambat prostaglandin, suatu zat yang berperan dalam timbulnya nyeri. Efek samping berupa nyeri ulu hati, tukak lambung, gangguan perdarahan, reaksi alergi, asma, dan gangguan ginjal.
3. Blokade neuroaksial (misalnya blok spinal, epidural, paravertebral, caudal). Dengan teknik ini obat-obatan anestesi lokal disuntikkan di rongga spinal atau epidural sepanjang tulang belakang dengan cara penyuntikan langsung atau menggunakan kateter kecil.
4. *Patient controlled analgesia*. Pasien dapat mengontrol pemberian obat-obatan tersebut di atas sesuai kebutuhan dengan alat khusus. Bisa diberikan via pembuluh darah atau disambung ke kateter epidural. Dosis obat sudah ditetapkan berdasarkan kebutuhan dengan memperhitungkan efek samping yang mungkin timbul. Bila dosis obat sudah maksimal, pasien hanya akan menerima placebo (cairan kosong).
5. Blok saraf tepi. Sering digunakan sebagai kombinasi untuk mengurangi dosis obat-obatan opioide atau non opioide. Transmisi saraf diblok dengan cara menyumbat lorong natrium sehingga depolarisasi yang diperlukan untuk transmisi saraf tidak terjadi. Teknik ini memerlukan alat khusus yaitu USG dan neurostimulator untuk hasil yang optimal.
6. *Transkutaneus dan Perkutaneus Electrical Nerve Stimulation (TENS)*. Alat ini bisa mengurangi NPO dengan cara perangsangan elektrik pada daerah operasi

dengan kekuatan mulai 100-200 mA dengan frekwensi 2-100 Hz. Stimulasi ini melepaskan endorphen. Namun terdapat variabilitas yang cukup tinggi antar pasien, sehingga biasanya diperlukan teknik lain terutama untuk nyeri sedang-berat. Teknik penghangatan, pemijatan, tusuk jarum dapat mengurangi NPO dengan mekanisme kerja yang hampir mirip.

7. Intervensi psikologis. Cara ini telah digunakan secara luas pada nyeri kronik. Biasanya digunakan hipnoterapi, teknik pengalihan (distraksi), edukasi pasien tentang nyerinya, menghilangkan kecemasan dan ketakutan, teknik relaksasi dan pernafasan.

Obat-obatan penghilang nyeri memiliki efek samping dari ringan sampai berat, sehingga penggunaannya harus dipertimbangkan dengan cermat, berdasarkan usia, bentuk tubuh, lokasi operasi dan penyakit penyerta.

2.2.3 Analgetik Sediaan Parenteral

Berbagai sediaan analgetik beredar dengan berbagai bentuk sediaan tergantung dari tujuan pengobatan dan rute pemberian. Berbagai bentuk sediaan yang beredar dipasaran diantaranya sediaan tablet, kaplet, kapsul, sirup, parenteral dan supositoria. Berikut beberapa sediaan parenteral terutama golongan OAINS yang banyak digunakan sebagai analgetik paska bedah :

1. Parasetamol

Parasetamol merupakan derivat para amino fenol, asetaminofen (parasetamol) merupakan metabolit fenasetin dengan efek antipiretik yang sama dan telah digunakan sejak tahun 1993. Efek antipiretik ditimbulkan oleh gugus aminobenzen, tetapi efek anti-inflamasi parasetamol hampir tidak ada (FKUI, 2019).

Efek analgesik parasetamol serupa dengan salisilat yaitu menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang. Keduanya menurunkan suhu tubuh dengan mekanisme yang diduga juga berdasarkan efek sentral seperti salisilat. Parasetamol merupakan penghambat biosintesis pG yang lemah (FKUI, 2019).

Parasetamol diabsorpsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna. Konsentrasi tertinggi dalam plasma dicapai dalam waktu 1/2 jam dan masa paruh

plasma antara 1-3 jam. Obat ini tersebar ke seluruh cairan tubuh. Dalam plasma, 25% parasetamol terikat protein plasma dan dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati. Sebagian asetaminofen (80 %) dikonjugasi dengan asam glukuronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam sulfat. Selain itu kedua obat ini juga dapat mengalami hidroksilasi. Metabolit hasil hidroksilasi ini dapat menimbulkan methemoglobinemia dan hemolisis eritrosit. Parasetamol diekskresi, melalui ginjal, sebagian kecil sebagai parasetamol (3%) dan sebagian besar dalam bentuk terkonjugasi (FKUI, 2019).

Sebagai analgetik, parasetamol sebaiknya tidak diberikan terlalu lama karena kemungkinan menimbulkan nefropati analgesik. Jika dosis terapi tidak memberi manfaat, biasanya dosis lebih besar tidak menolong. Penggunaannya untuk meredakan demam tidak seluas penggunaannya sebagai analgesik (FKUI, 2019).

Parasetamol tersedia sebagai obat tunggal, berbentuk tablet 500 mg atau sirup yang mengandung 120 mg/5 ml. Selain itu parasetamol terdapat sebagai sediaan kombinasi tetap, dalam bentuk tablet maupun cairan. Dosis parasetamol untuk dewasa 300 mg - 1 g per kali, dengan maksimum 4 g per hari; untuk anak 6-12 tahun : 150-300 mg/kali, dengan maksimum 1,2 g/hari. Untuk anak 1-6 tahun : 60-120 mg/kali dan bayi di bawah 1 tahun : 60 mg/kali; pada keduanya diberikan maksimum 6 kali sehari (Indijah, 2020).

Beberapa sediaan parasetamol yang beredar dipasaran adalah tablet 650 mg, tablet 600 mg, tablet 500 mg, sirup 120mg/5ml, sirup 160mg/5ml, sirup 250mg/5ml, drops 100mg/ml, suppositoria 80mg, 125 mg, 160mg, 240 mg dan 250 mg, infus 1 gr/100 ml.

2. Ibuprofen

Ibuprofen merupakan derivat asam propionat yang diperkenalkan pertama kali di banyak negara. Obat ini bersifat analgesik dengan daya anti-inflamasi yang tidak terlalu kuat. Efek analgesiknya sama seperti aspirin. Efek anti-inflamasinya terlihat dengan dosis 1200-2400 mg sehari. Absorpsi ibuprofen cepat melalui lambung dan kadar maksimum dalam plasma dicapai setelah 1-2 jam. Waktu paruh

dalam plasma sekitar 2 jam. 90% ibuprofen terikat pada protein plasma. Ekskresinya berlangsung cepat dan lengkap. Kira-kira 90% dari dosis yang diabsorpsi akan diekskresi melalui urin sebagai metabolit atau konjugatnya. Metabolit utama merupakan hasil hidroksilasi dan karboksilasi. Obat AINS derivat asam propionat hampir seluruhnya terikat pada protein plasma, dosis sebagai analgesik 4 kali 400 mg sehari tetapi sebaiknya dosis optimal pada tiap orang ditentukan secara individual (FKUI, 2019).

Beberapa sediaan ibuprofen yang beredar dipasaran adalah tablet 200mg, tablet 400mg, suspensi 100mg/5ml, suspensi 200mg/5ml, injeksi 100mg/ml.

3. Ketoprofen

Derivat asam propionat ini memiliki efektivitas seperti ibuprofen dengan sitat anti-inflamasi sedang. Absorpsi berlangsung baik dari lambung dan waktu paruh plasma sekitar 2 jam. Efek samping sama dengan AINS lain terutama menyebabkan gangguan saluran cerna, dan reaksi hipersensitivitas. Dosis 2 kali 100 mg sehari, tetapi sebaiknya ditentukan secara individual (Sukandar, 2013).

Beberapa sediaan ketoprofen yang beredar dipasaran adalah : tablet 50mg, tablet 100mg, supositoria 100mg, injeksi 50mg/ml.

4. Ketorolak

Ketorolak adalah obat antiinflamasi non-steroid pertama yang mendapatkan persetujuan *Food and Drug Administration* FDA, dengan sediaan oral, ophthalmik dan nasal disetujui masing-masing pada tahun 1991, 1992 dan 2010 (Zomalan, 2019). Ketorolak telah terbukti efektif sebagai analgesik dalam berbagai keadaan seperti kolik ginjal, operasi tulang belakang, migrain, nyeri muskuloskeletal. Ketorolak secara luas diasumsikan sebagai salah satu analgesik yang efektif dan paling banyak digunakan untuk kolik bilier. Dalam kasus kolik atau traumatis nyeri, Ketorolak dapat digunakan sebagai agen tunggal, atau lebih disukai sebagai tambahan untuk analgesik lain seperti opiat (Zomalan, 2019).

Ketorolak merupakan turunan asam pyrrolizine karboksilat, termasuk golongan *Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs) non-selektif, yang memiliki aksinya melalui penghambatan sintesis prostaglandin. Prostaglandin banyak ditemukan pada mukosa gaster yang memiliki peran utama dalam

pertahanan sel epitel gaster dengan cara menghasilkan mukosa dan bikarbonat yang berfungsi dalam pertahanan mukosa gaster (Katzung dan Trevor, 2015). Hal ini yang menyebabkan penggunaan *Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs) yang tidak sesuai aturan menyebabkan iritasi gastrointestinal hingga pendarahan gastorintesinal (FKUI, 2019).

Efektivitas Ketorolak 30 mg sebanding dengan Morfin 10 mg atau Meperidine 100 mg, onsetnya sekitar 10 menit, durasi kerja sekitar 6 sampai 8 jam, dan efek sampingnya lebih ringan, tidak ada depresi ventilasi atau kardiovaskular, dan hanya memiliki sedikit atau tidak ada efek pada dinamika saluran empedu, menjadikan obat ini lebih berguna sebagai analgesik ketika tidak diinginkan spasme saluran empedu. Ketorolak dosis harian total maksimal 90 mg. Dosis terbagi rata tiap 8 jam. Pemberian dosis harian multipel yang terus-menerus secara intramuskular ataupun intravena tidak boleh lebih dari 5 hari karena efek samping dapat meningkat pada penggunaan jangka panjang antara lain ulkus, perdarahan saluran cerna dan perforasi, hemoragis paska bedah, gagal ginjal akut, dan reaksi anafilaktoid (FKUI, 2019).

Absorbsinya terjadi di usus dengan bioavailabilitasnya pada pemberian oral, intramuskular dan intravena bolus 100%. Konsentrasi puncak pemberian oral akan tercapai dalam waktu 45 menit, pemberian intramuskular 30–45 menit dan intravena bolus 1–3 menit. Obat ini 99% berikatan dengan protein plasma. Konsentrasi di plasma akan berkurang setelah 6 jam (FKUI, 2019).

Ketorolak mengalami metabolisme di hepar dan metabolitnya diekskresikan melalui urin (91,4%) dan feses (6,1%). Ketorolak tidak mempengaruhi hemodinamik pasien. Ketorolak tidak menstimulasi reseptor opioid sehingga tidak menimbulkan efek depresi pernafasan, sedatif dan euphoria. (AHFS, 2011).

Beberapa bentuk sediaan ketorolak yang beredar di pasaran adalah tablet 10mg, injeksi 10mg/ml, 30mg/ml.

5. Tramadol

Tramadol adalah analog kodein sintetik yang merupakan agonis reseptor mu yang lemah. Sebagian dari efek analgetiknya ditimbulkan oleh inhibisi ambilan norepinefrin dan serotonin. Tramadol sama efektif dengan morfin atau meperidine

untuk nyeri ringan sampai sedang, tetapi untuk nyeri berat atau kronik lebih lemah. Untuk persalinan tramadol sama efektif dengan meperidine dan kurang menyebabkan depresi pernafasan pada neonatus (FKUI, 2019).

Bioavailabilitas tramadol setelah dosis tunggal secara oral 68% dan 100% bila digunakan secara IM. Afinitas terhadap reseptor mu hanya 1/6000 morfin, akan tetapi metabolit utama hasil demetilasi 2-4 kali lebih poten dari obat induk dan berperan untuk menimbulkan Sebagian efek analgetiknya. Preparat tramadol merupakan campuran rasemik, yang lebih efektif dari masing-masing enansiomernya. Enansiomer (+) berikatan dengan reseptor mu dan menghambat ambilan serotonin. Enansiomer (-) menghambat ambilan norepinephrine dan merangsang reseptor α_2 -adrennergik. Tramadol mengalami metabolisme hati dan ekskresi oleh ginjal, dengan masa paruh eliminasi 6 jam untuk tramadol dan 7,5 jam untuk metabolit aktifnya. Analgesia timbul dalam 1 jam setelah penggunaan secara oral, dan mencapai puncak dalam 2-3 jam. Lama analgesia sekitar 6 jam. Dosis maksimum per hari yang dianjurkan 400 mg (FKUI, 2019).

Beberapa bentuk sediaan tramadol yang beredar di pasaran adalah kapsul 50mg, injeksi 100mg/2ml.

2.3 Analgetik Berdasarkan Restriksi FORNAS

FORNAS atau Formularium Nasional merupakan daftar obat terpilih yang dibutuhkan dan tersedia di fasilitas pelayanan kesehatan sebagai acuan dalam pelaksanaan program Jaminan Kesehatan Nasional (JKN). FORNAS berperan penting berperan penting dalam pelaksanaan pelayanan kesehatan pada era JKN yakni sebagai instrumen kendali mutu dan kendali biaya dalam pelayanan JKN. FORNAS juga dibutuhkan untuk menjadi acuan bagi penulis resep, mengoptimalkan pelayanan kepada pasien, memudahkan perencanaan, dan penyediaan obat di fasilitas pelayanan kesehatan. Didalam daftar obat FORNAS disusun berdasarkan kelas terapi, restriksi penggunaan dan peresepan maksimal. Obat golongan analgetik termasuk kedalam kelas terapi analgetik, antipiretik, antiinflamasi non steroid dan antipirai. Daftar analgetik berdasarkan restriksi FORNAS dapat dilihat pada lampiran 2.