

Buku Konsensus

TATA LAKSANA  
**NYERI**  
**PERIOPERATIF**  
DALAM BIDANG BEDAH DIGESTIF

## **Sanksi Pelanggaran Hak Cipta**

Undang-Undang Republik Indonesia No. 19 Tahun 2002 tentang Hak Cipta

### **Lingkup Hak Cipta**

Pasal 2:

1. Hak Cipta merupakan hak eksklusif bagi pencipta dan pemegang Hak Cipta untuk mengumumkan atau memperbanyak ciptaannya, yang timbul secara otomatis setelah suatu ciptaan dilahirkan tanpa mengurangi pembatasan menurut peraturan perundang-undangan yang berlaku.

### **Ketentuan Pidana**

Pasal 72:

1. Barang siapa dengan sengaja atau tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam pasal 2 ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (lima milyar rupiah).
2. Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud dalam ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

**Buku Konsensus**

**TATA LAKSANA**  
**NYERI**  
**PERIOPERATIF**  
**DALAM BIDANG BEDAH DIGESTIF**

**Tim Penulis:**

Warsinggih Raharjo  
Agung Ary Wibowo  
Adeodatus Yuda Handaya  
Fransiscus Arifin  
Adianto Nugroho

**Penerbit:**

FIB Unhas

*Bekerjasama dengan*

Perhimpunan Dokter Spesialis Bedah Digestif Indonesia (IKABDI)

**Makassar**

**2022**

Buku Konsensus

TATA LAKSANA  
**NYERI**  
**PERIOPERATIF**  
DALAM BIDANG BEDAH DIGESTIF

Copyright© 2022 FIB Unhas Makassar  
*All Right Reserved*  
Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

Penulis : Warsinggih Raharjo dkk  
Desain Sampul : Andi Muhammad Akhmar  
Tata Letak : Amiruddin Dadi  
Penerbit : FIB Unhas  
*Bekerjasama dengan*  
Perhimpunan Dokter Spesialis Bedah Digestif  
Indonesia (IKABDI)  
Alamat : Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10  
Kel. Tamalanrea, Kec. Tamalanrea,  
Makassar 90245  
Telp. 0411-587223, Fax. 0411-587223  
Email: ilmubudaya@unhas.ac.id  
Cetakan : Pertama, Juli 2022

Katalog dalam Terbitan (KDT)  
xii + 90; 14,7 x 21 cm  
ISBN: 978-602-5971-12-9

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kami sampaikan ke hadirat Allah SWT karena atas berkat dan rahmat-Nya lah buku konsensus ini dapat diselesaikan. Buku konsensus ini membahas mengenai “Tata Laksana Nyeri Perioperatif dalam Bidang Bedah Digestif.”

Buku konsensus ini dibuat sebagai salah satu kegiatan dari PP Perhimpunan Dokter Subspesialis Bedah Digestif (IKABDI) yang bertujuan untuk membantu sejawat anggota IKABDI memahami tata laksana terkini terkait nyeri perioperatif dalam bidang bedah digestif. Tentunya besar harapan buku ini agar dapat dijadikan pedoman bagi rekan sejawat dalam melayani pasien.

Tanpa adanya bantuan dari sejumlah pihak, buku ini tidak dapat terwujud dan masih memiliki sejumlah kekurangan. Oleh karena itu, saran dan kritik akan kami hargai demi perbaikan buku ini ke depannya.

Ucapan terima kasih kami sampaikan kepada semua tim penyusun dan panel pakar IKABDI yang telah memberikan kontribusi dalam penyusunan buku ini, serta kepada PT Pfizer Indonesia - Divisi Upjohn sebagai fasilitator pertemuan penyusunan konsensus nasional ini.

Akhir kata, kami berharap buku konsensus ini dapat bermanfaat bagi semua pembaca.

**TIM PENULIS**

Warsinggih Raharjo

Agung Ary Wibowo

Adeodatus Yuda Handaya

Fransiscus Arifin

Adianto Nugroho

# KATA SAMBUTAN

Alhamdulillah, segala puji bagi Allah SWT atas segala rahmatNya sehingga Buku Konsensus Tata Laksana Nyeri Perioperatif dalam bidang Bedah Digestif dapat dirampungkan dan disosialisasikan kepada seluruh teman sejawat ahli bedah di Indonesia.

Saya menyambut baik atas selesainya buku konsensus ini sebagai panduan dalam penanganan nyeri pasca operasi. Kami mengharapkan dengan terbitnya buku konsensus tentang penanganan nyeri pasca operasi dapat memudahkan seluruh teman sejawat spesialis bedah dalam penanganan nyeri pasien pasca operasi. Penghargaan yang tinggi dan terima kasih saya ucapkan pada tim penyusun buku konsensus ini dan semua pihak terkait yang telah bekerja tanpa mengenal waktu sehingga buku konsensus ini dapat diterbitkan.

Semoga Tuhan yang maha Esa meridhoi buku konsensus ini, sehingga dapat digunakan sebagai acuan dalam penanganan nyeri pasca operasi dengan menghindari adanya komplikasi akibat penggunaan obat anti-nyeri yang sering terjadi seperti ileus paralitik pasca operatif, mual muntah, sebagai salah satu pegangan untuk meningkatkan kompetensi dokter spesialisasi bedah di Indonesia. Amin ya Robbalalamin.

**KETUA UMUM PENGURUS PUSAT IKABDI**

Dr. dr. Warsinggih Raharjo, SpB.SubSpBD(K), M.Kes

# KONTRIBUTOR

## TIM PENYUSUN

Dr. dr. Warsinggih Raharjo, SpB.SubSpBD(K), M.Kes

Dr. dr. Agung Ary Wibowo, SpB.SubSpBD(K)

Dr. dr. Adeodatus Yuda Handaya, SpB.SubSpBD(K), FINACS

dr. Fransiscus Arifin, SpB.SubSpBD(K), FINACS, FICS, M.Si

dr. Adianto Nugroho, SpB.SubSpBD(K), FACS

## PANEL PAKAR

1. dr. M. Iqbal Rivai, SpB.SubSpBD(K)
2. dr. Muhammad Hafidh Komar, SpB.SubSpBD(K)
3. Dr. dr. Agi Satria, SpB.SubSpBD(K)
4. dr. Nurhayat Usman, SpB.SubSpBD(K), FINACS
5. Dr. dr. Parish Budiono, SpB.SubSpBD(K), M.Si.Med
6. dr. Imam Sofii, SpB.SubSpBD(K)
7. dr. Tomy Lesmana, SpB.SubSpBD(K)
8. dr. M. Ihwan Kusuma, SpB.SubSpBD(K)
9. dr. Toar D. B. Mambu, SpB.SubSpBD(K)
10. Dr. dr. I Made Mulyawan, SpB.SubSpBD(K)

## REVIEWER EKSTERNAL

Dr. dr. Andi Muhammad Takdir Musba, Sp.An-KMN

# DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR .....	v
KATA SAMBUTAN .....	vii
KONTRIBUTOR .....	viii
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR TABEL .....	xii
BAB 1 ERAS DALAM BEDAH DIGESTIF .....	1
1.1. Pendahuluan .....	1
1.2. Rekomendasi .....	5
BAB 2 PATOFISIOLOGI NYERI PERIOPERATIF .....	6
2.1. Nyeri Akut Pasca Operasi .....	6
2.2. Nyeri Kronis Pasca Operasi .....	10
2.3. Patofisiologi Transisi Nyeri Akut Menjadi Kronis .....	15
2.4. Faktor Risiko Umum .....	16
2.5. Faktor Risiko Psikologis .....	16
BAB 3 MEDIKAMENTOSA NYERI PERIOPERATIF .....	18
3.1. Opioid .....	22
3.2. Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS) .....	23
3.3. Acetaminophen .....	26
3.4. Antikonvulsan .....	27
3.5. Agonis Reseptor Adrenergik Alfa-2 .....	30
3.6. Kortikosteroid .....	32
3.7. Ketamin .....	32
3.8. Anestesi Lokal .....	34
3.9. Peran Kombinasi Deksketoprofen/Tramadol .....	36

3.10. Stimulasi Saraf Listrik Transkutan .....	36
BAB 4 NYERI PERIOPERATIF DI BIDANG <i>UPPER GI</i> .....	37
4.1. Operasi pada Esofagus .....	37
4.2. Reseksi Gaster dan Operasi Bariatrik .....	39
BAB 5 NYERI PERIOPERATIF DI BIDANG HEPATO-PANKREATO- BILIER .....	42
5.1. Pembedahan Hati .....	46
5.2. Pembedahan Pankreas .....	47
5.3. Nyeri Pasca Kolesistektomi .....	48
5.4. Rekomendasi .....	50
BAB 6 NYERI PERIOPERATIF DI BIDANG KOLOREKTAL .....	51
6.1. Blok <i>Transverse Abdominis Plane (TAP Block)</i> .....	51
6.2. Infiltrasi .....	51
6.3. Analgesia Oral .....	52
6.4. Analgesia Intravena .....	53
6.5. Rekomendasi .....	54
BAB 7 HASIL DELPHI PAKAR .....	55
DAFTAR PUSTAKA .....	63
APPENDIX .....	76
A. PROFIL EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN CELECOXIB .....	76
B. PROFIL EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN GABAPENTINOID .....	84
KESIMPULAN .....	85
DAFTAR PUSTAKA APPENDIX .....	87

# DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Jaras Nyeri Nosiseptif .....	9
Gambar 2.	Skema analgesia <i>preemptive</i> dengan penekanan pada Pencegahan sensitisasi sistem saraf selama periode perioperatif .....	14
Gambar 3.	Cara Kerja Analgesia Multimodal pada Jaras Nyeri ...	21
Gambar 4.	Persentase Kesepakatan terhadap Standar Terapi Nyeri .....	56
Gambar 5.	Persentase Penggunaan Analgesia untuk Nyeri Ringan .....	57
Gambar 6.	Persentase Penggunaan Analgesia untuk Nyeri Sedang .....	57
Gambar 7.	Persentase Penggunaan Analgesia untuk Nyeri Berat .....	58
Gambar 8.	Persentase Penggunaan Beragam Intervensi Nyeri ..	58
Gambar 9.	Frekuensi Pemilihan Analgesia untuk Nyeri Ringan ..	59
Gambar 10.	Frekuensi Pemilihan Analgesia untuk Nyeri Sedang .	59
Gambar 11.	Frekuensi Pemilihan Analgesia untuk Nyeri Berat ....	60
Gambar 12.	Frekuensi Pemilihan Beragam Analgesia <i>Pre-emptive</i> .....	60
Gambar 13.	Frekuensi Pemilihan Beragam Analgesia Preventif ...	61
Gambar 14.	Persentase Pemilihan Beragam Analgesia Multimodal .....	61

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Perbandingan Nyeri Nosiseptik, Neuropatik, Sensitisasi	8
Tabel 2.	Rangkuman Beragam Komponen Multimodal Analgesia (MMA) untuk berbagai Derajat Nyeri dan Jenis Operasi	62
Tabel 3.	Ringkasan ERAS untuk Kasus Bedah Digestif .....	79
Tabel 4.	Metode dan Luaran Studi PRECISION .....	81
Tabel 5.	Metode dan Luaran Studi PRECISION-ABPM .....	83

# BAB 1

## ERAS DALAM BEDAH DIGESTIF

### 1.1. Pendahuluan

Sejak pertama kali program *fast track* atau *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) dicanangkan oleh Henrik Kehlet tahun 1990, telah menjadi proses penting pada manajemen perioperatif setelah operasi gastroentestinal.

*Manfaat ERAS:*

1. Untuk mempersingkat durasi perawatan di rumah sakit.
2. Berkurangnya nyeri setelah operasi dan kebutuhan akan opioid.
3. Kembalinya fungsi saluran pencernaan lebih cepat.
4. Berkurangnya komplikasi dan angka readmisi
5. Meningkatkan kepuasan pasien.

Lebih dari 234 juta prosedur bedah telah dilakukan setiap tahun dengan segala kemampuan yang ada, data masih menunjukkan tingkat morbiditas dan mortalitas masih tetap tinggi, untuk itu program ERAS yang dicanangkan *fast track* ini telah diusulkan untuk peningkatan kualitas perioperatif dengan tujuan mengurangi hilangnya kapasitas fungsional dan mempercepat proses pemulihan.

Dalam beberapa tahun terakhir, beberapa penelitian telah mengamati tentang manajemen ERAS pada morbiditas dan mortalitas pasca operasi. Banyak elemen ERAS yang diterbitkan oleh *ERAS Society* pada tahun 2009 terkait dengan perawatan pasca bedah, bahwa sangat penting Pedoman perawatan perioperatif mencakup rekomendasi

yang disetujui oleh tim multidisiplin yang terdiri dari ahli bedah digestif dan spesialis lainnya dalam periode perioperatif.

Berdasarkan referensi yang ada bahwa prevalensi nyeri perioperatif ini dilihat berdasarkan waktu setelah tindakan pembedahan dihubungkan dengan derajat nyeri, menunjukkan bahwa 12 jam pasca operasi semua pasien mengalami nyeri, terbanyak ditemukan dengan derajat nyeri sedang. Oleh karena itu, perlu adanya suatu program yang dapat digunakan untuk peri operatif agar menghilangkan nyeri di jam-jam pertama setelah operasi.

Perhimpunan Spesialis Bedah Digestif Indonesia (IKABDI) menyajikan konsensus untuk pertimbangan klinis, termasuk rekomendasi perawatan bedah saluran cerna yang optimal yang menjalani operasi gastrointestinal dalam program ERAS. Sebagian besar elemen ERAS telah dibahas di banyak literatur secara ekstensif dan secara khusus di berbagai jenis prosedur bedah, serta kualitas bukti yang mendukung dari setiap elemen ERAS. Namun, kita semua menyadari bahwa bukti yang mendukung beberapa elemen ERAS masih kontroversial.

Program ERAS dimaksudkan untuk membantu mempercepat pemulihan setelah tindakan operasi khususnya pada kasus bedah gastrointestinal sehingga pemulangan pasien lebih cepat. ERAS dirancang untuk mengurangi komplikasi akibat tindakan pembedahan, mengurangi nyeri dan mempercepat mobilitas, sehingga akan berdampak baik untuk penderita dan mempercepat penyembuhan, empat komponen penting utama pada program ERAS yaitu:

- 1) Menggunakan Analgesia Multimodal
- 2) Latihan pernapasan dalam
- 3) Mobilisasi dini
- 4) Pemberian nutrisi dini

Dalam tulisan ini, tim penulis hanya fokus pada analgesia (kontrol nyeri) multimodal perioperatif. Kontrol nyeri ini dalam praktik dilaksanakan sebelum, selama dan setelah tindakan operasi. Pengendalian nyeri multimodal bertujuan untuk meminimalkan nyeri setelah menjalani operasi dengan memberikan dua atau lebih analgesik yang bekerja di mekanisme yang berbeda seperti terapi non opioid dan opioid dengan dosis yang lebih rendah sehingga mengurangi efek samping namun dengan analgesia yang adekuat yang tentunya dapat berpengaruh terhadap proses penyembuhan.

Dilaporkan bahwa Cyclooxygenase-2 (COX-2) *inhibitor* (COXIB) merupakan analgesik yang mempercepat tercapainya analgesia disertai meminimalkan efek samping akibat OAINS non selektif. COXIB efektif meredakan nyeri dan mengurangi kebutuhan akan opioid. Pasien yang mengonsumsi celecoxib akan mengalami sepuluh kali lipat penurunan angka kejadian ileus paralitik setelah menjalani operasi, dan dilaporkan pula rendahnya risiko kebocoran anastomosis COXIB dibandingkan dengan penggunaan OAINS non selektif.

Nyeri yang dialami oleh pasien juga tergantung dari jenis tindakan operasi yang dijalani, sehingga tulisan ini merekomendasikan *minimal-invasive* sebagai pilihan operasi untuk dapat mengurangi rasa nyeri yang dialami pasien.

Analgesia multimodal akan mencakup pemberian dua atau lebih obat anti nyeri selama periode perioperatif. Tujuan dari pemberian analgesia multimodal adalah mengendalikan nyeri yang berdampak pada kembalinya fungsi yang lebih cepat ke tingkat normal sebagai dampak positif analgesia. Obat-obat yang sering diberikan bersamaan meliputi golongan gabapentinoid, obat anti inflamasi nonsteroid, dan acetaminophen. Kombinasi beberapa analgesik diperlukan sebab setiap analgesik memiliki jalur dan mekanisme yang berbeda untuk mengurangi nyeri. Terdapat metode lain yang digunakan untuk kontrol nyeri tambahan yang diberikan sebelum operasi yaitu tatalaksana analgesia regional misalnya *Transverse Abdominis Plane block* (TAP block), blok paravertebral, *Erector Spinae Plane Block* (ESP Block), hingga analgesia epidural.

Perhimpunan Dokter Spesialis Bedah Digestif Indonesia (IKABDI) mengumpulkan beberapa anggota yang menguasai bidang program ERAS dan diundang untuk berpartisipasi dalam penyusunan konsensus ini. Para penulis yang terdiri dari 5 orang dokter spesialis bedah digestif Indonesia pada awal April 2022 bertemu untuk membicarakan mengenai konsensus ini. Pencarian literatur utama dengan menggunakan *database* PUBMED untuk literatur dalam Bahasa Inggris. Penulisan ini mengakomodasi metode *modified-Delphi* yang melibatkan 10 pakar dari spesialis bedah digestif Indonesia dari setiap center pendidikan dan *reviewer* eksternal.

## **1.2. Rekomendasi**

Rekomendasi dalam konsensus ini disusun oleh panel berdasarkan bukti yang mendukung setiap elemen dan masukan para pakar. Secara khusus, rekomendasi kuat menunjukkan bahwa panel meyakini efek manfaat yang diinginkan melebihi efek yang merugikan. Rekomendasi lemah menunjukkan bahwa panel meyakini efek manfaat yang diinginkan lebih rendah dari efek yang merugikan.

## **BAB 2**

# **PATOFISIOLOGI NYERI PERIOPERATIF**

Nyeri dideskripsikan sebagai pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang terkait dengan, atau menyerupai kerusakan jaringan yang aktual atau potensial. Nyeri pasca operasi berasal dari berbagai penyebab seperti kerusakan saraf, hematoma, edema, infeksi, kaku persendian, atau trauma intraoperatif. Nyeri pasca operasi menyebabkan penyembuhan pasca operasi menjadi terhambat. Ketika nyeri pasca operasi tidak tertangani secara adekuat, dapat menyebabkan nyeri akut dan nyeri kronis yang berkepanjangan.

Nyeri akut pasca operasi berdampak pada kualitas hidup, tidur, dan fungsi fisik pasien, terhambatnya aktivitas normal sehari-hari, peningkatan beban dan biaya rumah sakit pasca operasi, peningkatan biaya ekonomi akibat rawat inap berulang, serta potensi berkembangnya menjadi nyeri kronis.

### **2.1. Nyeri Akut Pasca Operasi**

Trauma lokal jaringan sebagai hasil dari insisi pembedahan menyebabkan aktivasi kaskade berbeda menyebabkan pelepasan neurotransmitter, hormon stres, katekolamin, produk inflamasi, dan produk lainnya yang menginduksi nyeri. Pelepasan dari mediator inflamasi lokal dapat menyebabkan hiperalgesia (peningkatan sensitivitas stimulus pada area sekitar cedera) atau alodinia (kesalahan persepsi nyeri untuk stimulus yang tidak berbahaya). Mekanisme lainnya yang berkontribusi terhadap terjadinya hiperalgesia dan alodinia meliputi sensitisasi reseptor nyeri perifer (hiperalgesia primer)

dan peningkatan eksitabilitas neuron sistem saraf pusat (hiperalgesia sekunder). Hal ini menyebabkan ketidakseimbangan simpatis dan parasimpatis, neuroinflamasi, dan menyebabkan gangguan pada seluruh organ tubuh.

Aktivasi simpatis meningkatkan konsumsi oksigen dan menurunkan suplai oksigen miokardium melalui vasokonstriksi koroner, dimana meningkatkan risiko iskemia dan infark miokardium. Lebih lanjut, aktivasi simpatis menyebabkan hambatan motilitas gastrointestinal, yang dapat menyebabkan ileus pasca operasi.

Berbagai macam respons patofisiologis dimulai dan dipertahankan oleh nosiseptif bertanggung jawab untuk nyeri akut pasca operasi. Selain respons stres neuroendokrin berpengaruh pada sistem saraf pusat, area tubuh lainnya juga berpengaruh. Respons metabolik menyebabkan hiperkoagulabilitas, yang terdiri dari peningkatan koagulasi, inhibisi fibrinolisis, peningkatan aktivitas platelet, dan viskositas plasma.

Hiperkoagulabilitas menyebabkan peningkatan risiko iskemia dan infark miokardium, kegagalan graft vaskular, dan trombosis vena dalam (*Deep Vein Thrombosis / DVT*). Hiperglikemia yang disebabkan respons stres pembedahan menyebabkan gangguan penyembuhan luka, katabolisme, dan depresi fungsi imun. Efek negatif lainnya yang penting terhadap respons stres pasca operasi adalah gangguan fungsi pernapasan. Terutama pada pembedahan abdomen atas dan toraks, penghambatan refleks spinal menyebabkan penurunan aktivitas nervus phrenicus. Ketika pasien merasakan nyeri pasca operasi, pernapasan

yang tidak efektif dan batuk yang tidak adekuat meningkatkan risiko komplikasi paru pasca operasi. Nyeri akut pasca operasi terjadi akibat inflamasi dari trauma jaringan atau cedera saraf langsung, dan dapat diklasifikasi menjadi nosiseptif dan neuropatik.

Tabel 1. Perbandingan Nyeri Nosiseptik, Neuropatik, Sensitisasi

NYERI NOSISEPTIF	NYERI NEUROPATIK	SENSITISASI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Karakteristik: sakit atau berdenyut, terlokalisasi dengan baik</li> <li>• Terbatas waktu (menghilang ketika jaringan yang rusak sembuh), tetapi bisa menjadi kronis</li> <li>• Umumnya merespons terhadap analgesik konvensional</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cedera saraf, respons inflamasi berlebihan, regulasi imun abnormal</li> <li>• Karakteristik nyeri berupa: kesemutan, terbakar, sensasi seperti tersengat listrik, mati rasa</li> <li>• Hampir selalu merupakan kondisi kronis</li> <li>• Kurang merespons terhadap analgesik konvensional</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitisasi perifer: Prostaglandin E, sitokin, NGF, dan substansi P, DAMPs, TNF-<math>\alpha</math>, IL-6, IL-8, IL-10</li> <li>• Sensitisasi Sentral: Mikroglia dan faktor inflamasi</li> </ul>

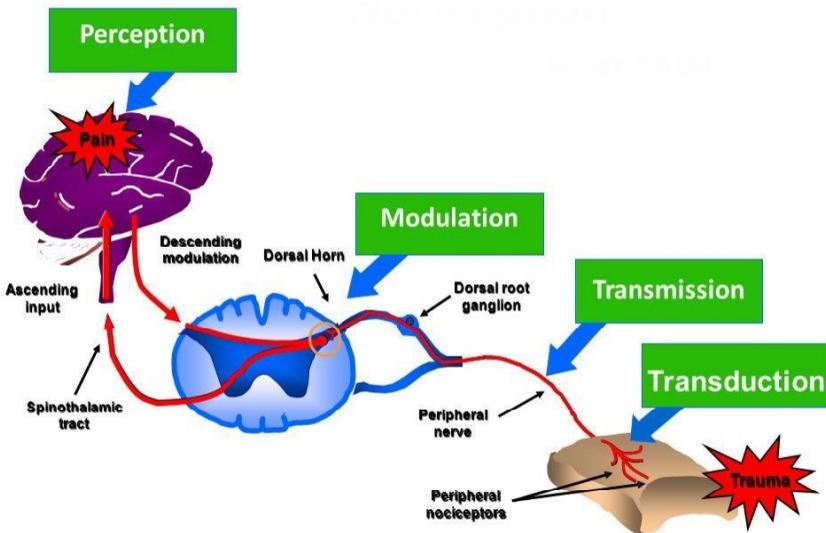
### 2.1.1 Nyeri Nosiseptif

#### *Nyeri nosiseptif inflamasi*

Nyeri nosiseptif distimulasi oleh aktivasi serabut saraf nosiseptif perifer lokal, terutama serabut A-delta ( $A\delta$  fibers) bermielin dan serabut C ( $C$  fibers) tidak bermielin & konduksi lambat. Serabut saraf tersebut diaktivasi oleh cedera jaringan akibat perubahan suhu (termal), mekanis, dan kimia. Pembedahan menyebabkan aktivasi langsung dari serabut saraf nosiseptif akibat trauma mekanis dari insisi

pembedahan, cara memegang jaringan, dan retraksi pembedahan. Cedera mekanis tersebut menginisiasi kaskade inflamasi yang menyebabkan pelepasan mediator meliputi kalium, adenosin trifosfat, natrium, Nerve Growth Factor (NGF), *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ), prostaglandin, bradikinin, histamin, dan interleukin (IL-6, IL-8, dan IL-10) yang menghasilkan aktivasi serabut saraf nosiseptif lokal yang diinduksi oleh kimiawi.

Rangsangan nosiseptif dari serabut *A-delta* dan *C* memasuki korda spinalis melalui *dorsal horn* dan sinaps dengan neuron urutan kedua pada *A-delta* lamina II dan V, *C* dan lamina II. Kemudian, sinyal menyalang naik ke jalur spinothalamikus dan spinoretikular untuk mencapai sentral otak yang lebih tinggi (Gambar 1).



Gambar 1. Jaras Nyeri Nosiseptif

Sumber: Khan A, dkk (2019) dan Gottschalk A & Smith DS (2001)

## **2.2. Nyeri Kronis Pasca Operasi**

Nyeri pasca operasi akut dan tidak terkontrol dapat menyebabkan nyeri kronis pasca operasi yang berkepanjangan. Nyeri kronis pasca operasi belum disadari oleh tenaga medis secara baik meskipun insidennya tinggi mencapai 10-65%. Dari prevalensi pasien ini, 2-10% pasien mengalami nyeri kronis pasca operasi yang berat. Oleh karena itu, pengobatan nyeri pasca operasi yang buruk merupakan faktor prediktif berkembangnya nyeri kronis pasca operasi.

Meskipun kita tahu bahwa transisi dari nyeri pasca operasi akut ke kronis ini cepat, mekanismenya masih belum diketahui dengan pasti. Tingkat keparahan nyeri akut pasca operasi merupakan prediktor penting terhadap nyeri kronis pasca operasi, namun faktor lain yang berpengaruh, antara lain jenis operasi, area hiperalgesia pasca operasi, dan stimulus nosiseptif yang masih berlangsung, dimana dapat dimulai pada saat perioperatif dan berlangsung berkepanjangan hingga selama periode penyembuhan pasca operasi.

Oleh karena itu, kontrol terhadap nyeri akut pasca operasi dengan pemberian analgesia multimodal pasca operasi sangat penting untuk mencegah nyeri kronis pasca operasi. Lebih lanjut, kontrol nyeri yang adekuat sangat penting dalam peningkatan jalur pemulihan untuk mengurangi komplikasi, morbiditas dan mortalitas, serta meningkatkan luaran jangka panjang.

### 2.2.1. Nyeri Neuropatik

Berdasarkan *International Assosiation for the Study of Pain (IASP)*, nyeri neuropatik didefinisikan sebagai nyeri yang diakibatkan oleh penyakit, disfungsi, kerusakan atau lesi pada sistem somatosensorik, baik pada sistem saraf perifer maupun sentral. Nyeri neuropatik berdampak negatif pada *activity daily living (ADL)*, mood, produktivitas kerja, gangguan tidur, fungsi dan kualitas hidup pasien. Nyeri neuropatik disebabkan oleh beberapa hal yang dikategorikan sebagai nyeri neuropatik perifer dan sentral. Gangguan metabolik, infeksi, kompresi (misal: kompresi akibat tumor, operasi, trigeminal neuralgia, kanker), iskemia (neuropati iskemia), trauma (*post traumatic neuralgia*), cedera saraf akibat pembedahan, nyeri radikular, gangguan degeneratif, dapat menyebabkan terjadinya lesi atau disfungsi saraf perifer yang disebut dengan nyeri neuropatik perifer. Sedangkan nyeri neuropatik sentral (lesi saraf sentral), disebabkan oleh beberapa etiologi seperti stroke, *spinal cord injury*, *traumatic brain injury*.

### 2.2.2. Sensitisasi Perifer

Reseptor nyeri perifer diaktivasi dan disensitisasi oleh prostaglandin E<sub>2</sub>, sitokin, NGF, dan substansi P pada area insisi pembedahan. *Danger Associated Molecular Patterns (DAMPs)* dan sitokin pro-inflamasi lainnya dapat secara langsung maupun tidak langsung berpengaruh terhadap reseptor saraf nosiseptif dan aktivasi variasi jalur sinyal kompleks, termasuk protein kinase A, protein kinase C, dan p-38 *Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)*. Selanjutnya, dapat mengurangi ambang eksitasi saraf perifer dan menyebabkan sensitivitas perifer jangka pendek.

Setelah insisi plantar, serabut C- dan A $\delta$  perifer disensitisasi dan berkontribusi pada nyeri dan rangsangan panas dan hiperalgesia mekanis pada hari awal setelah insisi. Beberapa mekanisme yang mendasari diteliti selama 10 tahun. Kombinasi antara eksperimen perilaku dan neuropsikologi menunjukkan bahwa nosiseptor otot memiliki peran penting dalam pembentukan nyeri pasca insisi. Mekanisme ini merupakan aktivitas spontan serabut C yang tersensitisasi setelah insisi. Insisi kulit tanpa cedera pada jaringan otot menginduksi hiperalgesia mekanis. Beberapa penelitian menunjukkan mekanisme inheren dalam sensitisasi serabut otot pasca insisi. Hal ini umumnya ditemukan penurunan pH (pH sampai dengan 6.8) dan peningkatan konsentrasi laktat (6mM) berkorelasi dengan baik saat perilaku nyeri mencapai puncaknya pada 1-2 hari setelah insisi. Penurunan tekanan oksigen pada otot rangka dan kulit dideteksi segera setelah insisi selama beberapa hari, bersamaan dengan peningkatan laktat dan penurunan pH. Kondisi iskemik pada luka insisi ini berkontribusi pada sensitisasi perifer dan perilaku nyeri. Respons serabut C otot terhadap antagonis pada *Acid-Sensing Ion Channel* (ASIC) pada neuron *Dorsal Root Ganglion* (DRG) berperan dalam keasaman jaringan pada nyeri pasca insisi. Kanal ASIC 3 terjadi peningkatan segera setelah insisi pada jaringan otot yang diinervasi neuron DRG.

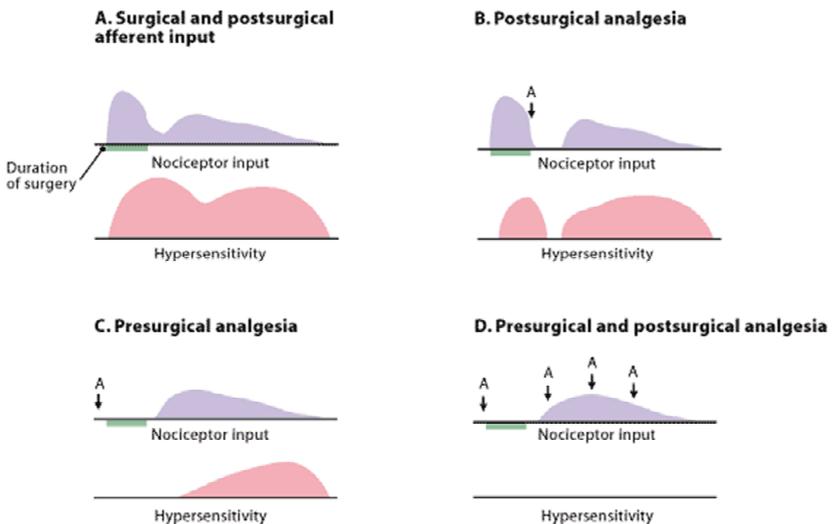
Peranan spesifik mekanisme perifer yang berkontribusi terhadap hiperalgesia setelah insisi telah diinvestigasi dengan baik. Terdapat 2 aspek penting, antara lain: 1) terdapat perbedaan nosiseptor yang bertanggung jawab terhadap rangsangan panas dan hiperalgesia mekanis setelah insisi; 2) mekanisme molekular pada proses sensitisasi serabut bertanggung jawab terhadap hiperalgesia mekanis dan

rangsangan nyeri setelah insisi. Petunjuk untuk aspek pertama datang saat studi awal pada area insisi dengan dosis rendah capsaicin yang merupakan prototipe agonis *transient receptor potential vanilloid 1* (TRPV1); hal ini menurunkan hiperalgesia pada rangsangan panas, tetapi tidak pada hiperalgesia mekanis.

Migrasi dari *Neutrophilic Granulocyte* (NG) ke dalam cedera jaringan muncul segera setelah operasi, dan mencapai puncak pada 24 jam, turun secara drastis menuju nilai normal setelah 3 hari. NG juga dilepaskan mediator proinflamasi dan mengandung peptida opioid endogen (met-enkefalin dan beta endorfin). Depleksi sistemik dari NG (dengan antibodi Gr-1) menurunkan edema dan IL-1B yang juga berperan dalam hiperalgesia. Konsentrasi lokal C5a setelah insisi meningkat, faktor komplemen ini merupakan target dari pengembangan obat analgesia. Meski demikian, peranan NG belum diketahui secara jelas dalam nyeri pasca operasi oleh karena adanya hasil yang kontradiktif pada studi depleksi NG.

Pencegahan dari degranulasi sel mast atau depleksi mediator sel mast (dengan senyawa 48-80) menghambat efek histamin, 5HT dan triptase (sebuah serine protease eksklusif pada sel mast) mengurangi hiperalgesia mekanis dan nyeri tanpa rangsangan. Efek serupa dipantau dengan pemberian *tryptase-binding receptor antagonist* yakni aktivator utama dari *Protease-Activated Receptor 2* (PAR2). Hasilnya menunjukkan kontribusi peranan sel mast terhadap hipersensitisasi setelah pembedahan. Namun, harus diperhatikan bahwa degranulasi sel mast itu sendiri tidak terlalu berpengaruh dalam menyebabkan nyeri (misalnya: alergi, pemberian beberapa obat).

Skema analgesia *preemptive* dengan penekanan pada pencegahan sensitisasi sistem saraf selama periode perioperatif dapat dilihat pada Gambar 2. Pengalaman khas tanpa intervensi ditunjukkan pada Bagian A, yang menggambarkan rasa nyeri sejak awal operasi dan hipersensitivitas yang kemudian berkembang. Pada Bagian B: analgesia (A) yang diberikan setelah sensitisasi dapat sedikit mengurangi nyeri tetapi memiliki sedikit manfaat jangka panjang. Analgesia yang diberikan sebelum operasi membatasi rasa nyeri dari stimulus dan menurunkan hipersensitivitas berikutnya, seperti yang ditunjukkan pada Bagian C. Namun, rejimen analgesik *preemptive* yang paling efektif dimulai sebelum operasi dan dilanjutkan selama periode pasca operasi, seperti yang diilustrasikan pada Bagian D. Meskipun waktu intervensi adalah penting, intervensi tersebut juga harus mampu mencegah sensitisasi sistem saraf.



Gambar 2. Skema analgesia *preemptive* dengan penekanan pada Pencegahan sensitisasi sistem saraf selama periode perioperatif  
 Sumber: Gottschalk A, Smith DS (2001)

### 2.2.3. Sensitisasi Sentral

Sensitisasi neuronal sentral dilaporkan berperan serta dalam hiperalgesia pasca operasi. Sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$ , dipertahankan pada level rendah dalam situasi normal. Ketika cedera pembedahan menyebabkan kerusakan saraf, mikroglia pada korda spinalis dan batang otak diaktivasi oleh permukaan reseptor P2, reseptor *chemokine*, dan *toll-like receptor* (TLR). Aktivasi dari mikroglia kecil menyebabkan pelepasan serangkaian faktor inflamasi (IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$ ) yang memediasi respons neuroinflamasi menyebabkan sensitisasi sentral.

### 2.3. Patofisiologi Transisi Nyeri Akut Menjadi Kronis

Fisiologi nyeri merupakan interaksi kompleks meliputi proses sistemik yang bervariasi dan berkontribusi seperti jalur imun, sensorik, hormonal, dan inflamasi. Hal ini mempengaruhi perubahan sistem saraf perifer maupun pusat (seperti otak, *spinal cord*).

Secara umum, dengan penghentian sinyal nosiseptif akut dan dengan waktu penyembuhan yang memadai, terdapat pemulihan homeostasis yang mengakhiri proses nyeri. Namun, pada transisi nyeri akut menjadi kronis, sinyal nosiseptif terkadang terus menstimulasi jaras nyeri. Pada perifer, nyeri berkepanjangan mengarah kepada inflamasi kronis dan penurunan ambang nyeri, terkadang mengarah ke sensitisasi perifer. Sinyal nosiseptif yang terus menerus menyebabkan stimulasi sentral meliputi perkembangan fenomena *wind up* dari *spinal cord* dan otak.

Terjadi perubahan struktur meliputi peningkatan sinyal transduksi dan pelepasan neurotransmitter tambahan, pertanda inflamasi, dan *chemokine*. Kombinasi dari perubahan tersebut menyebabkan perkembangan sensitisasi sentral. Perubahan tersebut dapat menyebabkan gangguan fisiologi dan kesehatan mental seperti depresi, cemas, strategi penanganan nyeri yang buruk, dan penyalahgunaan obat-obatan.

#### **2.4. Faktor Risiko Umum**

Tidak dapat diprediksi pasien mana yang akan mengalami nyeri kronis pasca operasi. Langkah yang tepat dapat mengidentifikasi dan mengobati pasien lebih cepat. Faktor prediksi dapat bergantung pada pasien ataupun pembedahan. Faktor yang berhubungan dengan pasien meliputi komorbiditas medis, predisposisi genetik, nyeri kronis akibat pembedahan, berjenis kelamin perempuan, usia yang lebih muda. Faktor psikososial meliputi depresi, cemas, stres, kewaspadaan yang berlebihan, trauma yang dialami, dan kembali beraktivitas. Faktor pembedahan meliputi jenis operasi, teknik operasi, durasi operasi, derajat keparahan nyeri pasca operasi, regimen analgesia, dan tipe anestesi.

#### **2.5. Faktor Risiko Psikologis**

Dalam sebuah penelitian, struktur otak yang teridentifikasi dan proses fisiologis dapat memprediksi perkembangan nyeri kronis dengan akurasi 80-100%. Studi *imaging* pada otak menunjukkan bahwa anatomi dan fisiologi otak berubah pada pasien dengan nyeri kronis. Pada studi longitudinal mengenai nyeri punggung bawah persisten, menunjukkan bahwa representasi saraf terhadap nyeri didominasi oleh

aktivitas somatosensoris yang berpindah ke representasi limbik seiring nyeri tersebut menjadi kronis. Sistem kortikolimbik mengontrol dan melipatgandakan nyeri. Sebagai tambahan, bila nyeri berlangsung terus menerus dan mengubah sistem saraf individu, adanya variasi sosio-demografis dan stres lingkungan yang kronis dapat mengakibatkan reorganisasi sirkuit mesolimbik dan meningkatkan risiko terjadinya nyeri kronis.

Hruschak dan Cochran melakukan *systematic review* untuk mempelajari prediktor psikososial pada transisi nyeri akut menjadi kronis. Dari 18 artikel yang memenuhi kriteria inklusi, 83% melaporkan adanya hubungan antara faktor psikososial dan nyeri kronis. 29% menunjukkan bahwa depresi merupakan prediktor, dan 35% pasien terdapat penyakit kronis yang berhubungan dengan rasa takut. Tingkat stres yang lebih tinggi merupakan prediktor peningkatan kemungkinan transisi menjadi nyeri kronis pada nyeri muskuloskeletal.

## **BAB 3**

# **MEDIKAMENTOSA NYERI PERIOPERATIF**

Nyeri perioperatif merupakan salah satu gejala yang paling sering dilaporkan oleh pasien setelah operasi. Hal ini menyebabkan risiko komplikasi perioperatif yang lebih tinggi dan meningkatkan biaya perawatan kesehatan. Nyeri perioperatif adalah pengalaman subjektif. Faktor-faktor pembedahan seperti jenis operasi, anestesi, dan analgesia secara intuitif mempengaruhi persepsi nyeri perioperatif. Nyeri perioperatif biasanya mengikuti alur perkembangan yang dapat diprediksi dan spesifik pada operasi, diawali dengan nyeri yang paling intens segera setelah operasi dan berkurang secara bertahap saat jaringan sembuh. Nyeri akut perioperatif adalah kondisi yang normal dan terprediksi, tetapi dapat berubah menjadi nyeri perioperatif yang lebih persisten atau bahkan kronis.

Nyeri akut perioperatif merupakan respons normal terhadap tindakan bedah dan merupakan penyebab keterlambatan pemulihan dan pemulangan pasien setelah operasi, serta peningkatan risiko infeksi luka dan komplikasi pernapasan/kardiovaskular. Nyeri akut yang tidak diobati menyebabkan berkurangnya kepuasan pasien, peningkatan morbiditas dan mortalitas, dan juga membebani pasien dan aspek finansial pada sistem kesehatan.

Nyeri akut yang menjadi tidak tertahankan dan menetap disebut sebagai nyeri pasca operasi kronis (*Chronic postsurgical pain/CPSP*). CPSP dapat berdampak signifikan pada kualitas hidup pasien dan aktivitas sehari-hari, termasuk gangguan tidur dan mood-afektif. Faktor

risiko nyeri pasca bedah kronis termasuk jenis dan durasi operasi, genetik, obat anestesi dan analgesia yang digunakan, psikologis dan status kesehatan mental pasien, komplikasi bedah, penyakit yang mendasari, dan komorbiditas.

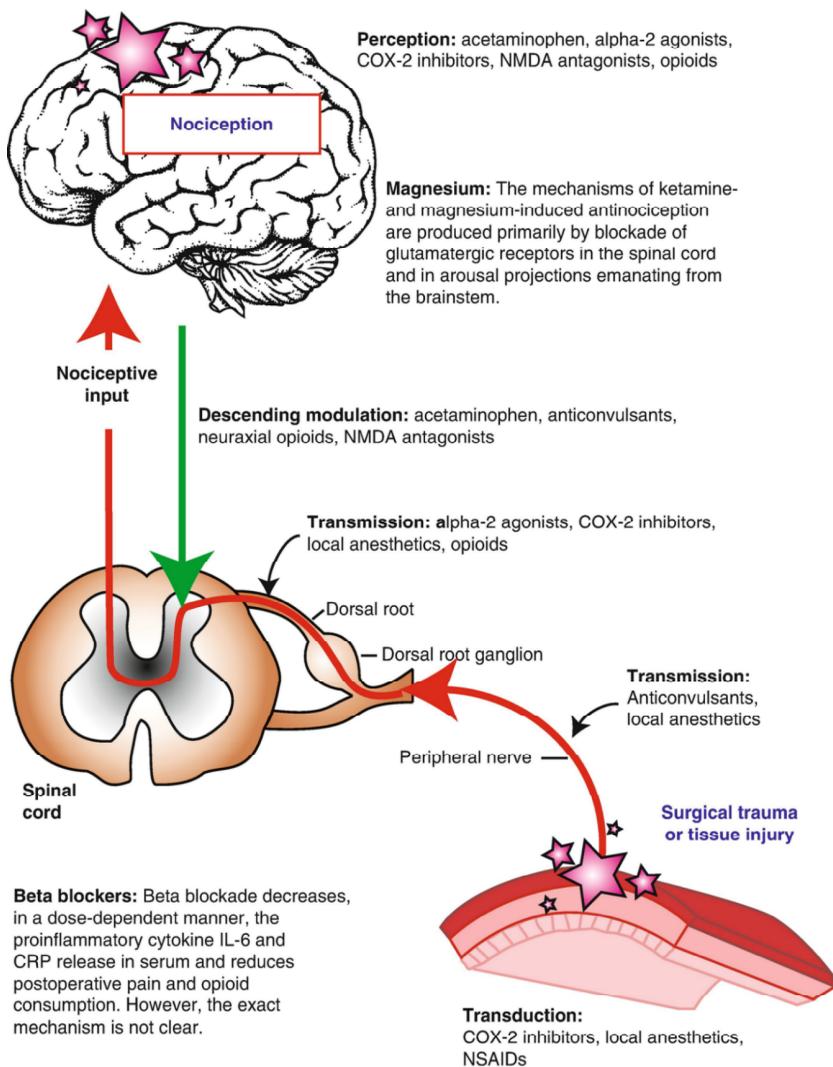
Nyeri perioperatif yang tidak terkontrol dikaitkan dengan spektrum efek samping yang luas, termasuk delirium pasca operasi, perkembangan nyeri kronis, pemulihan yang tertunda, dan peningkatan morbiditas. Delirium adalah keadaan kebingungan mental yang akut dan merupakan komplikasi yang menonjol dari nyeri pasca operasi, terutama pada populasi geriatri dan populasi yang memiliki gangguan kognitif yang sudah ada sebelumnya.

Skala penilaian numerik (NRS) menilai nyeri dari angka 0 hingga 10. Ambang batas nyeri yang dapat ditoleransi diperkirakan sebesar NRS = 3. Pasien dengan skor NRS > 4 dikategorikan sebagai nyeri sedang dan berat, sehingga membutuhkan terapi analgesia ekstra. Faktor risiko yang dilaporkan terkait peningkatan nyeri perioperatif secara umum antara lain klasifikasi *American Society of Anesthesiologist* (kelas ASA) yang tinggi, usia muda, nyeri pra-operasi, jenis kelamin perempuan, dan lokasi anatomis pembedahan. Pedoman *Enhanced Recovery after Surgery* (ERAS) pada bedah kolorektal merekomendasikan analgesia multimodal hemat opioid (*opioid-sparing*), dengan acetaminophen atau OAINS sebagai obat dasar dalam kombinasi dengan analgesia epidural setelah operasi terbuka.

## **Manajemen Nyeri Perioperatif**

Banyak obat dan teknik telah dikaji untuk mengontrol nyeri perioperatif dan pascaoperasi, termasuk opioid, obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), antikonvulsan seperti pregabalin atau gabapentin, klonidin, ketamin intravena (IV), anestesi lokal, dan agen-agen lainnya.

Target analgesia perioperatif adalah skor NRS 3 atau kurang. Protokol analgesia termasuk acetaminophen untuk semua pasien selama seluruh periode perioperatif dalam dosis 4 g setiap hari, disertai antiinflamasi nonsteroid (COXIB atau OAINS). Analgesia epidural toraks diberikan kepada pasien yang menjalani operasi terbuka kolon hingga hari ke-2, sedangkan mereka yang menjalani operasi terbuka reseksi rektal menerimanya hingga hari ke-4 pasca operasi, diikuti oleh opioid kerja panjang secara oral dua kali sehari, dan opioid kerja pendek secara oral sesuai kebutuhan. Analgesia epidural dimasukkan sebelum induksi anestesi umum dan campuran analgesia diberikan. Campuran ini terdiri dari 1 mg/ml bupivakain, 2 mcg/ml fentanyl dengan kecepatan pemberian 3-12 ml per jam. Pedoman ERAS terbaru untuk analgesia pascaoperasi setelah operasi kolorektal menyatakan bahwa “kuncinya adalah menghindari opioid dan menerapkan analgesia multimodal dalam kombinasi dengan analgesia epidural (dalam operasi terbuka) bila diindikasikan”.



Gambar 3. Cara Kerja Analgesia Multimodal pada Jaras Nyeri

Sumber: Ljungqvist O, dkk (2020)

### 3.1. Opioid

Opioid adalah salah satu modalitas pengobatan yang paling umum digunakan untuk nyeri perioperatif karena efek sentral dan perifer pada modulasi nosiseptif. Obat opioid dapat diberikan melalui berbagai rute termasuk oral, intramuskular, intravena, inhalasi, neuraksial, dan subkutan. Opioid yang umum diberikan pada periode perioperatif termasuk morfin, hidromorfon, oksikodon, fentanil dan turunannya (sufentanil, alfentanil, remifentanil).

Analgesik opioid adalah pereda nyeri perioperatif yang efektif, tetapi penggunaannya sebelum pembedahan dapat meningkatkan risiko nyeri pasca bedah kronis. Pasien bedah ginekologi yang menggunakan opioid sebelum operasi dua kali lebih banyak cenderung melaporkan nyeri kronis perioperatif dibandingkan mereka yang tidak menggunakan opioid sebelum operasi. Selain itu, opioid dikaitkan dengan berbagai efek samping, seperti ileus paralitik, depresi sistem pernapasan, mual, muntah, pruritus, penurunan motilitas usus, pusing, dan konstipasi yang mungkin membatasi efektivitas pengobatan. Selain itu, terdapat bukti bahwa efek samping terkait opioid dikaitkan dengan peningkatan mortalitas, lama rawat inap yang berkepanjangan, penundaan pemulangan pasien, dan tingkat readmisi rawat inap yang tinggi.

Opioid tetap menjadi fondasi pengelolaan nyeri pasca bedah, meskipun terdapat potensi efek samping, dan dapat diberikan melalui rute intravena, intramuskular, oral, maupun transdermal. Opioid intravena memberikan analgesia yang cepat dan efektif untuk pasien dengan nyeri sedang hingga berat. Morfin adalah agonis

opioid prototipikal dan standar untuk manajemen nyeri akut. Agen ini memiliki potensi analgesia sedang, onset lambat, dan durasi kerja menengah. Waktu paruhnya adalah 2-3 jam, dan durasi kerjanya sekitar 6 jam. Metabolit morfin diekskresikan oleh ginjal, oleh karena itu efek sedasi dapat terjadi lebih panjang pada pasien dengan gagal ginjal. Hidromorfon adalah opioid semi-sintetik, yang 5-7 kali lebih kuat daripada morfin. Onset kerjanya lebih cepat daripada morfin, tetapi durasi kerjanya lebih pendek. Obat ini adalah pilihan yang lebih baik untuk pasien dengan gagal ginjal dan memiliki kejadian pruritus dan sedasi yang lebih rendah daripada morfin. Hal ini sangat berguna pada pasien yang toleran terhadap opioid. Selain itu, opioid pilihan adalah Oxycodone yang juga merupakan opioid semi-sintetik dengan mekanisme kerja yang tidak hanya melibatkan reseptor opioid  $\mu$ , tetapi juga  $\kappa$ . Hal ini menyebabkan penggunaan Oxycodone mengurangi risiko efek samping gastrointestinal dengan pemulihan pasca operasi yang baik.

### **3.2. Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS)**

Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS) atau *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug* (NSAID) adalah kelas analgesik non-opioid yang umum digunakan untuk efek analgesik, antipiretik, dan anti-inflamasinya. OAINS terbagi dalam dua jenis: inhibitor enzim siklooksigenase non-selektif (ns-OAINS), dan inhibitor *cyclooxygenase-2* (COX-2) selektif (COXIB).

OAINS menghasilkan efek antiinflamasi dan analgesik dengan menghambat metabolisme asam arakidonat (AA) dengan jalan menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX) dan mengurangi produksi

prostaglandin. COX-1 dan COX-2 adalah bentuk isoform dari enzim cyclooxygenase yang berperan memediasi konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin, prostasiklin, dan tromboksan. COX-1 berperan dalam proteksi sebagian besar jaringan, termasuk saluran cerna, homeostasis vaskular, agregasi platelet, dan pemeliharaan fungsi normal dari ginjal. Sedangkan COX-2 adalah enzim yang berperan penting dan hanya meningkat saat terjadi inflamasi, sehingga sering dikenal sebagai COX inflamasi dan umumnya tidak diekspresikan di sebagian besar jaringan dalam keadaan fisiologis.

OAINS non-selektif meliputi aspirin, ibuprofen, diklofenak, dan indometasin, sedangkan inhibitor COX-2 selektif termasuk celecoxib, etoricoxib, dan parecoxib. Pemberian OAINS non-selektif (ns-OAINS) sering dikaitkan dengan efek samping, terutama pada sistem gastrointestinal karena ns-OAINS dapat merusak mukosa saluran cerna akibat penghambatan pada prostaglandin yang diproduksi enzim COX-1. Efek samping umum yang ditunjukkan dengan OAINS non-selektif (ns-OAINS) termasuk dispepsia, penyakit tukak lambung, dan cedera ginjal akut, dengan efek samping yang lebih serius termasuk peningkatan peluang perdarahan dan kejadian kardiovaskular. OAINS berinteraksi dengan fosfolipid dan menggagalkan proses fosforilasi oksidatif di mitokondria, yang dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas usus dan menyebabkan peningkatan risiko perdarahan saluran cerna. Peningkatan risiko ini diduga karena cara kerja OAINS non-selektif yang menghambat sintesis prostaglandin, termasuk agregator platelet yang kuat (seperti tromboksan A<sub>2</sub>) yang menyebabkan penurunan kemampuan agregasi platelet dan pemanjangan waktu perdarahan.

Sebaliknya, OAINS inhibitor selektif COX-2 (COXIB) tidak mempengaruhi aktivitas COX-1. COX-2 merupakan enzim yang berperan penting dalam proses inflamasi. Prostaglandin yang memediasi inflamasi muncul terutama dari isoform COX-2, sedangkan Prostaglandin yang bersifat protektif terhadap mukosa gastrointestinal dihasilkan melalui COX-1. Mengacu pada mekanisme inhibisi COX-2 tersebut, oleh karenanya COXIB memiliki efek samping yang lebih sedikit dibandingkan OAINS non-selektif lainnya. Penggunaan COXIB dapat secara signifikan mengurangi efek samping gastrointestinal dan renal akibat inhibisi COX-1.

OAINS (ns-OAINS atau COXIB) adalah komponen kunci dari analgesia multimodal, tetapi umumnya tidak memadai sebagai satu-satunya agen analgesik dalam mengendalikan nyeri perioperatif yang berat. Ketika digunakan dalam kombinasi dengan opioid, OAINS meningkatkan efek analgesia, mengurangi konsumsi opioid, dan mengurangi insiden efek samping terkait opioid, seperti mual muntah pasca operasi, dan sedasi.

**Kelebihan OAINS (ns-OAINS maupun COXIB) adalah:**

- Peningkatan kontrol terhadap nyeri
- Kebutuhan akan opioid berkurang
- Efek analgesik sinergis bila dikombinasikan dengan acetaminophen

### **Kekurangan OAINS non-selektif adalah:**

- Risiko ulserasi saluran cerna, perdarahan, gangguan ginjal, dan efek samping kardiovaskular
- Peluang terkait dengan *non-union* tulang setelah fusi tulang belakang
- Peluang terkait dengan kebocoran anastomosis setelah operasi kolorektal

Kekurangan OAINS non-selektif di atas dapat diminimalkan dengan menggunakan COXIB yang mengacu pada mekanisme hambatan hanya pada COX-2. Hal yang perlu diperhatikan pada penggunaan agen ini adalah risiko trombosis sehingga perlu dipertimbangkan pada pasien dengan komorbid penyakit jantung koroner. Namun demikian, pada studi PRECISION telah memperlihatkan bahwa celecoxib mempunyai profil keamanan kardiovaskular yang sebanding dengan beberapa OAINS non-selektif seperti Naproxen dan Ibuprofen, efek samping gastrointestinal yang lebih rendah dibandingkan naproxen dan ibuprofen, serta kejadian renal yang lebih rendah dibandingkan ibuprofen.

### **3.3. Acetaminophen**

Acetaminophen oral, rektal, dan parenteral (acetaminophen) dapat menjadi komponen analgesia multimodal yang efektif. Acetaminophen secara signifikan mengurangi intensitas nyeri dan menghemat konsumsi opioid setelah operasi digestif. Efek samping Acetaminophen lebih sedikit, namun efek analgesiknya 30% lebih rendah daripada OAINS Acetaminophen juga dapat digunakan bersamaan dengan OAINS untuk mengoptimalkan efek analgesia pasca operasi. Perhatian utama dalam

penggunaan acetaminophen adalah efek hepatotoksitas, yang perlu dikhawatirkan pada orang tua dan pasien yang mengonsumsi alkohol secara kronis.

Tinjauan Cochrane terbaru dari 50 uji klinis acak terkontrol (RCT) analgesik oral dosis tunggal untuk nyeri pasca operasi akut pada orang dewasa melaporkan *Number nNeeded to Treat* (NNT) 3,6 (IK 95% 3,2 – 4,1) dengan acetaminophen 1 g, yang membaik pada kombinasi dengan analgesik lain, seperti ibuprofen 400 mg, kodein 60 mg dan Oxycodone 10 mg (masing-masing NNT 1,5; 2,2; 1,8).

**Kelebihan acetaminophen antara lain:**

- Peningkatan kontrol terhadap nyeri
- Kebutuhan akan opioid berkurang
- Umumnya ditoleransi dengan baik
- Efek analgesik sinergis bila dikombinasikan dengan OAINS

**Kekurangan acetaminophen adalah:**

- Hepatotoksitas pada dosis yang lebih tinggi
- Perhatian diperlukan pada pasien dengan gangguan fungsi hati

**3.4. Antikonvulsan**

Obat antikonvulsan berguna untuk pasien dengan nyeri neuropatik serta untuk mengurangi nyeri perioperatif. Agen yang paling umum digunakan termasuk gabapentin, pregabalin, fenitoin, karbamazepin, dan klonazepam. Pregabalin adalah agen yang lebih baru, yang telah disetujui sebagai lini pertama untuk semua bentuk nyeri neuropatik. Sinergi antara gabapentinoid dan opioid mampu menurunkan

konsumsi akan opioid. Beberapa prosedur bedah dengan penggunaan gabapentinoid untuk menghilangkan nyeri perioperatif telah dipelajari termasuk untuk bedah digestif, operasi payudara, histerektomi, operasi tulang belakang, pasca amputasi, bedah ortopedi, dan pasca torakotomi.

#### 3.4.1. Gabapentinoid

Gabapentinoid adalah analgesik yang efektif pada sebagian besar subjek yang mengalami inflamasi dan nyeri perioperatif. Gabapentinoid paling sering digunakan untuk mengelola nyeri neuropatik, penggunaannya dalam fase perioperatif berkembang setelah adanya kebutuhan untuk pencegahan nyeri persisten pasca operasi (*Persistent postsurgical pain/PPSP*). Hasil dari beberapa penelitian menyimpulkan hipotesa bahwa gabapentinoid bersifat protektif terhadap perkembangan PPSP.

Terlepas dari efek mengantuk dan pusing, gabapentinoid saat ini sangat direkomendasikan dalam alur manajemen ERAS karena uji klinis acak terkontrol sebelumnya dan meta-analisis menunjukkan sifat analgesik perioperatif yang kuat dan efek hemat opioid (*opioid-sparing*) di beberapa domain bedah termasuk bedah digestif, ginekologi, payudara, ortopedi, dan operasi tulang belakang.

Obat antikonvulsan yang direkomendasikan sebagai lini pertama dalam manajemen nyeri neuropatik antara lain golongan gabapentinoid seperti gabapentin dan pregabalin. Pada kasus nyeri neuropatik, dosis gabapentin untuk pasien dewasa adalah 300-1800 mg/hari dalam dosis terbagi 3 kali sehari, dengan dosis awal 100-300 mg/hari. Sedangkan

rentang dosis pregabalin adalah 150-600 mg/ hari, dengan dosis yang direkomendasikan untuk nyeri neuropatik adalah 2 X 75 mg/hari (150 mg/hari), dengan atau tanpa makanan.

Pregabalin merupakan obat gabapentinoid generasi terbaru setelah gabapentin. Pregabalin adalah analog struktural dari *γ-aminobutyric acid* (GABA) yang bekerja pada subunit  $\alpha 2\delta$  dari *Voltage-gated Calcium Channels* (VGCC), yang dapat mengurangi pelepasan neurotransmitter. Pregabalin dan gabapentin merupakan obat golongan gabapentinoid yang awalnya digunakan sebagai antikonvulsan. Pada perkembangannya, obat ini banyak digunakan sebagai anti nyeri neuropatik (termasuk nyeri neuropatik pascaoperasi). Mekanisme kerja pregabalin adalah mengikat kuat pada subunit  $\alpha 2\delta$  di *Voltage-gated Calcium Channels* (VGCC) yang “hipereksitasi”. Pengikatan dengan subunit ini akan menurunkan influks kalsium di terminal saraf, sehingga menurunkan pelepasan 3 neurotransmitter eksitatorik, seperti glutamat, noradrenalin/norepinefrin, dan substansi P. Mekanisme inhibisi inilah yang menjelaskan pregabalin memiliki efek analgesik dan antikonvulsan.

#### **Kelebihan gabapentinoid diantaranya:**

- Peningkatan kontrol terhadap nyeri neuropatik (lini pertama)
- Peredaan nyeri yang berkelanjutan
- Perbaikan *Pain triad* (nyeri neuropatik, kecemasan, gangguan tidur)
- Kebutuhan akan opioid berkurang

**Sedangkan kekurangan gabapentinoid antara lain:**

- Risiko efek samping mengantuk dan pusing
- Perhatian lebih pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal
- Hanya tersedia dalam formulasi oral

Singkatnya, gabapentinoid (gabapentin atau pregabalin) efektif menurunkan nyeri neuropatik pasca operasi. Efek samping gabapentinoid dapat diminimalkan dengan titrasi dosis kecil terlebih dahulu hingga tercapai efek terapeutik yang diharapkan. Jika terjadi efek samping, maka dosis pregabalin atau gabapentin juga dapat diturunkan hingga dosis efektif terendah tercapai.

**3.5. Agonis Reseptor Adrenergik Alfa-2**

Agen agonis reseptor adrenergik alfa-2 seperti klonidin dan deksmedetomidin bekerja melalui aktivasi selektif reseptor adrenergik alfa-2 sehingga mengaktifkan protein penghambat G, yang menghambat aktivitas adenil-siklase, menghasilkan tingkat cAMP yang berkurang dan penghambatan jalur intraseluler hilir. Kedua agen memiliki beberapa aktivitas reseptor alfa-1, spesifisitas alfa-2: alfa-1 adalah 220:1 untuk klonidin, dan 1620:1 untuk deksmedetomidin.

Klonidin umumnya tersedia dalam sediaan oral, meskipun bentuk transdermal dan intravena juga tersedia. Ketika diberikan secara oral, bioavailabilitasnya adalah 55-87%; dimana 30-40% terikat pada protein plasma; dan dieliminasi melalui kombinasi ekskresi ginjal dan metabolisme hati, dengan waktu paruh 5-26 jam. Deksmetomidin adalah agonis adrenergik alfa-2 yang sangat selektif dan tersedia sebagai larutan bebas pengawet untuk injeksi. Deksmetomidin

secara ekstensif (94%) terikat pada protein plasma. Agen ini memiliki waktu paruh 2-2.5 jam, dan dieliminasi melalui urin setelah melalui tahap glukuronidase.

Sebuah uji coba acak dari pasien yang menjalani operasi bariatrik laparoskopi menunjukkan penurunan penyelamatan narkotika yang diperlukan di PACU serta penurunan waktu pemulangan dari PACU untuk pasien yang menerima deksmedetomidin intraoperatif dibandingkan dengan kontrol; namun studi gagal menunjukkan perubahan dalam kebutuhan akan opioid dalam 24 jam atau komplikasi lain. Sebuah meta-analisis oleh Blaudszun dkk meneliti dampak dari deksmedetomidin dan klonidin pada nyeri perioperatif dan kebutuhan morfin. Analisis studi menemukan bahwa baik klonidin dan deksmedetomidin menurunkan kebutuhan morfin pada 12 dan 24 jam pasca operasi. Menariknya, sementara efek klonidin paling menonjol dalam 12 jam pertama (penggunaan morfin rata-rata menurun 9,8 mg pada 12 jam vs 4,1 mg pada 24 jam), efek deksmedetomidin lebih merata dari waktu ke waktu—menurun 6 mg pada 12 jam dan 14,5 mg pada 24 jam. Baik klonidin dan deksmedetomidin terbukti menurunkan *Postoperative nausea and vomiting* (PONV) dalam analisis mereka (NNT masing-masing 8,9 dan 9,3). Namun, efek samping kardiovaskular sangat umum terjadi: pasien yang menerima deksmedetomidin memiliki tingkat bradikardia yang jauh lebih tinggi (jumlah yang diperlukan untuk membahayakan [NNH]: 3.1) dan pasien yang menerima klonidin memiliki tingkat hipotensi intra dan pasca operasi yang lebih tinggi (NNH: 9 dan 20).

### **Kelebihan menggunakan agonis reseptor adrenergik alfa-2 yaitu:**

- Peningkatan kontrol terhadap nyeri
- Kebutuhan akan opioid berkurang
- Dapat digunakan sebagai tambahan dalam teknik anestesi regional

### **Kekurangan dari agonis reseptor adrenergik alfa-2 yaitu:**

- Risiko sedasi, hipotensi, dan bradikardia
- Bukti yang terbatas dalam penggunaan pada kondisi perioperatif

## **3.6. Kortikosteroid**

Kortikosteroid sistemik, terutama deksametason, digunakan dalam kondisi perioperatif, karena memiliki efek mengurangi mual-muntah pasca operasi (PONV).

## **3.7. Ketamin**

Ketamin adalah analog *phencyclidine* yang terkenal karena efek disosiatifnya, serta stabilitas kardiovaskular ketika digunakan sebagai agen anestesi. Ketamin merupakan antagonis reseptor NMDA tetapi juga dapat berinteraksi dengan reseptor opioid mu ( $\mu$ ), reseptor GABA, dan reseptor asetilkolin muskarinik.

Ketamin dapat digunakan sebagai anti-hiperalgesia pada periode perioperatif. Meskipun secara tradisional digunakan pada *setting* intraoperatif, ketamin dosis rendah semakin banyak diberikan untuk analgesia pasca operasi. Dosis sub-anestetik perioperatif telah terbukti menurunkan kebutuhan akan opioid dan menurunkan intensitas nyeri yang dilaporkan. Pada penggunaan ketamin dosis rendah untuk

kondisiperioperatif, ketamin tidak menyebabkan halusinasi atau gangguan kognitif yang sering terlihat pada dosis tinggi.

Efek samping yang paling sering terjadi dari ketamin adalah reaksi awal sadar (*emergence reaction*), yang dapat ditandai dengan mimpi yang terasa nyata (*vivid dream*), halusinasi, dan delirium. Hal ini diperkirakan terjadi pada 10-20% pasien yang menerima dosis >1 mg/kg, dan sering memerlukan pemberian benzodiazepin.

Ketamin menunjukkan harapan untuk mengurangi nyeri pasca bedah kronis, meskipun penelitian hingga saat ini masih sedikit. Secara khusus, ketamin IV tampaknya secara signifikan mengurangi risiko nyeri pasca operasi kronis pada tiga atau enam bulan. Dosis yang dianjurkan adalah dalam kisaran 0,25-0,75 mg/kg bolus IV diikuti dengan infus kontinu 2-7 mg/kg/menit.

**Kelebihan ketamin antara lain:**

- Peningkatan kontrol terhadap nyeri
- Kebutuhan akan opioid berkurang
- Dapat mengurangi risiko hiperalgesia yang diinduksi opioid dan toleransi opioid

**Kekurangan ketamin yaitu:**

- Risiko gejala neuropsikiatri
- Perhatian lebih pada pasien dengan penyakit kardiovaskular, disfungsi hati, peningkatan tekanan intrakranial dan intraokular, psikosis aktif, dan kehamilan

### 3.8. Anestesi Lokal

*Patch* lidokain utamanya digunakan untuk menghilangkan alodinia (hipersensitivitas yang menyakitkan) dan nyeri kronis pada neuralgia pasca-herpetik. *Onset* obat dimulai sekitar 4 jam. Penyerapan tergantung pada dosis, lokasi pemberian, dan durasi paparan. Waktu untuk mencapai efek puncak dari lidokain transdermal 5% kira-kira butuh 11 jam setelah aplikasi 3 *patch*. *Patch* lidokain telah berhasil digunakan untuk pengobatan nyeri sekunder akibat patah tulang rusuk, nyeri punggung, dan operasi ortopedi. On-Q adalah sistem yang menggunakan kateter yang ditanamkan sementara pada sayatan, memungkinkan pelepasan dan infiltrasi agen anestesi lokal secara terus menerus. Studi telah menyarankan manfaat klinis dengan penggunaan sistem On-Q setelah operasi digestif, ginekologi, dan toraks.

#### 3.8.1. Lidokain

Lidokain adalah anestesi lokal amida yang memberikan analgesia melalui antagonisme saluran natrium bertegangan dan tampaknya memiliki sifat anti-inflamasi dan anti-hiperalgesia. Sementara lidokain paling sering digunakan untuk anestesi lokal atau regional, ada peningkatan penggunaan lidokain intravena dalam beberapa tahun terakhir. Ini telah digunakan untuk mengobati gangguan nyeri kronis dalam kondisi rawat jalan selama beberapa dekade. Pedoman *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) mengadopsi lidokain intravena intraoperatif dalam operasi usus dimana berdasarkan hasil studi dapat meningkatkan kontrol nyeri perioperatif, penghematan konsumsi opioid, kembalinya fungsi usus, dan penurunan lama rawat inap.

Peran infus lidokain intravena dalam alur manajemen ERAS masih kontroversial. Sifat analgesik infus lidokain intravena masih belum dipahami dengan baik, tetapi terlibat dalam penekanan peradangan lokal dan sistemik, transmisi nosiseptif, dan sensitisasi sentral. Beberapa uji coba terkontrol secara acak dan meta-analisis telah menunjukkan bahwa lidokain intravena menurunkan skor nyeri perioperatif, mengurangi kejadian mual dan muntah, dan meningkatkan kembalinya fungsi usus pada operasi digestif. Selanjutnya, dua analisis retrospektif telah menunjukkan bahwa lidokain secara signifikan mengurangi konsumsi opioid dan memiliki efek analgesik yang sebanding dengan analgesia epidural pada pasien dengan fraktur tulang rusuk traumatis. Temuan ini menunjukkan lidokain intravena dapat menjadi alternatif yang aman pada pasien ketika analgesia neuraksial tidak memungkinkan.

**Kelebihan lidokain intravena antara lain:**

- Peningkatan kontrol terhadap nyeri
- Kebutuhan akan opioid berkurang
- Penurunan risiko ileus dan lama rawat inap yang lebih singkat
- Mungkin dapat bermanfaat setelah operasi digestif

**Sedangkan kekurangan lidokain intravena yaitu:**

- Risiko toksisitas yang memerlukan pemantauan kadar lidokain plasma

### **3.9. Peran Kombinasi Deksketoprofen/Tramadol**

Deksketoprofen trometamol adalah inhibitor non-selektif yang dimodifikasi dari enzim siklo-oksigenase (COX)-1 dan COX-2. Obat ini telah menunjukkan efektivitas dalam pengobatan nyeri akut dan memberikan efek hemat opioid ketika dimasukkan ke dalam regimen analgesia multimodal. *Onset* kerjanya cepat, di bawah 30 menit, dan memiliki laju ekskresi ginjal yang rendah. Tramadol memiliki aksi ganda dan efektif pada kondisi nyeri neuropatik. Kombinasi deksketoprofen dan tramadol memungkinkan transisi yang mulus dari pemberian parenteral ke dosis oral. Kombinasi dosis tertentu dapat digunakan untuk mengurangi beban konsumsi pil dan meningkatkan penerimaan terapi oleh pasien, misalnya kombinasi deksketoprofen dan tramadol ditoleransi dengan baik.

### **3.10. Stimulasi Saraf Listrik Transkutan**

Stimulasi saraf listrik transkutan (*Transcutaneous electrical nerve stimulation* [TENS]) menghasilkan analgesia dengan merangsang serabut aferen besar. Meskipun tidak umum digunakan, TENS telah terbukti mengurangi nyeri pasca operasi, dengan sedikit (bila ada) risiko bagi pasien, dan dapat digunakan untuk mengobati nyeri akut ringan hingga sedang.

## **BAB 4**

### **NYERI PERIOPERATIF DI BIDANG *UPPER GI***

Operasi saluran cerna bagian atas meliputi operasi pada organ esofagus dan gaster. Sebagian besar kondisi yang membutuhkan tindakan operatif pada organ-organ tersebut adalah kasus keganasan, gangguan fungsional (akalasia, GERD), dan operasi bariatrik/metabolik. Karena inervasi kedua organ ini berbeda, maka modalitas manajemen nyeri spesifik pada operasi di esofagus dan gaster akan dibahas secara terpisah. Operasi yang dilakukan secara endoskopik pada umumnya menimbulkan tingkat nyeri yang ringan, dan biasanya memiliki respons yang baik dengan pemberian analgesik oral (acetaminophen atau OAINS).

#### **4.1. Operasi pada Esofagus**

Operasi pada esofagus antara lain meliputi esofagektomi (parsial/total) dan miotomi pada akalasia. Esofagektomi, baik laparoskopi maupun operasi terbuka, umumnya menimbulkan nyeri yang signifikan. Strategi tata laksana nyeri tetap mengikuti strategi umum dimana modalitas manajemen nyeri menggunakan pilihan kontrol nyeri dengan efek dan gangguan fungsional yang paling minimal. Manajemen nyeri (analgesia) secara multimodal direkomendasikan, meliputi pendekatan medikamentosa dan non medikamentosa. Disamping itu, menurunkan kecemasan pra dan pasca operatif memiliki kontribusi pada penurunan persepsi nyeri. Perlu diperhatikan juga bahwa pada esofagektomi, sering dibutuhkan pemasangan *chest tube* dan pada beberapa prosedur melibatkan insisi abdominal (misalnya pada prosedur Ivor Lewis), yang dapat menyebabkan nyeri tambahan baik saat bergerak

maupun statis. Modalitas medikamentosa spesifik untuk operasi pada esofagus akan dibahas dibawah ini dengan tinjauan bukti yang relevan.

#### 4.1.1. Analgesia Epidural Toraks

Analgesia epidural toraks dianggap sebagai standar emas untuk kontrol nyeri pasca esofagektomi. Pemberian medikasi epidural dapat dilakukan secara kontinu atau bolus, dengan pemberian bolus yang dikendalikan oleh pasien (*patient-controlled analgesia/ PCA*) mengurangi pemakaian obat secara signifikan. Rekomendasi insersi adalah setinggi intervertebra thorakal 7 dan 8. Namun, temuan pada beberapa studi terbaru menunjukkan bahwa pemberian analgesia dengan teknik ini tidak sepenuhnya adekuat untuk mencegah nyeri secara menyeluruh (masih muncul *escape pain*) dan memerlukan tambahan medikasi lain. Di samping itu, dilaporkan beberapa efek samping seperti hipotensi, bradikardi dan kesemutan di tungkai. Penempatan kateter di paravertebral atau pemberian morfin intratekal dapat mencegah komplikasi ini. Selain itu, pada beberapa penelitian kombinasi dengan infiltrasi pada *rectus sheath* mencapai analgesia yang lebih baik daripada analgesia epidural toraks. Review sistematis yang dilakukan oleh Visser dkk menunjukkan tidak ada perbedaan antara pemberian analgesik epidural dan sistemik, dan antara sistemik dengan paravertebral, untuk skala nyeri dan komplikasi pulmoner pasca esofagektomi. Namun, pemberian analgesia epidural toraks dapat mempercepat pemulihan fungsi usus, yang berhubungan dengan pengurangan aktivasi simpatis serta penurunan penggunaan opioid.

#### 4.1.2. Acetaminophen

Pemberian acetaminophen secara IV bolus dapat memberikan pengendalian nyeri yang baik, dengan angka kebocoran anastomosis dan delirium pasca operasi yang lebih rendah. Peneliti lain menunjukkan bahwa pemberian acetaminophen IV mencapai tingkat kontrol nyeri yang dapat mengurangi kebutuhan opioid pada *patient-controlled analgesia* (PCA).

#### 4.1.3. Blok Lokal

Blok lokal dapat digunakan untuk mengendalikan nyeri pasca esofagektomi. Pada dinding dada, blok pada nervus interkostalis dapat dilakukan dengan panduan USG, dan memberikan hasil yang baik, terutama mengurangi penggunaan opioid.

### 4.2. Reseksi Gaster dan Operasi Bariatrik

Pendekatan analgesia multimodal hemat opioid dapat mempercepat pemulihan perioperatif. Dexmedetomidine dengan kombinasi fentanyl yang diberikan secara *patient-controlled analgesia* dapat diberikan pada pasien tanpa instabilitas hemodinamik dan mencapai efek analgesia yang sama baiknya dengan PCA epidural toraks. Kombinasi pemberian acetaminophen IV dan blok epidural toraks memberikan analgesia yang lebih baik dibandingkan blok epidural toraks saja. Pilihan lain adalah metode anestesi baru yaitu *Combined thoracic spinal-epidural anesthesia* (CTSEA). Pemberian analgesia epidural yang dikendalikan pasien (*patient-controlled epidural analgesia*) memberikan kontrol nyeri yang lebih baik dan pemulihan fungsi saluran cerna yang lebih baik dibandingkan analgesia intravena, namun tidak mengubah durasi *length of stay* (LOS) maupun kejadian

komplikasi. Pilihan yang dapat dikerjakan oleh ahli bedah saat operasi reseksi gaster (terutama untuk keganasan) adalah *splanchnicectomy*, yaitu melalui blok ganglion celiac, dengan menggunakan alkohol 50% sebanyak 20 cc di ganglion.

#### 4.2.1. OAINS non-selektif dan Acetaminophen

Pada operasi *sleeve gastrectomy*, pemberian OAINS dapat dilakukan dengan aman tanpa peningkatan risiko komplikasi. Pemberian ibuprofen IV ditunjukkan lebih baik dalam mengendalikan nyeri dibandingkan acetaminophen serta pemberian acetaminophen IV saja juga menunjukkan penurunan komplikasi dan *length of stay* dibandingkan placebo. OAINS lain, ketorolac, juga memberikan efek pemendekan *length of stay* dan penurunan penggunaan opioid, tanpa meningkatkan perdarahan saluran cerna.

#### 4.2.2. Inhibitor COX-2 Selektif (COXIB)

Penggunaan inhibitor COX-2 selektif dihubungkan dengan kontrol nyeri yang baik. Selain itu, perlu diingat bahwa efek samping gastrointestinal dan renal COXIB lebih ringan dibandingkan ns-OAINS (non selektif). Hasil meta-analisis oleh Arias dkk memperlihatkan RR 1,64 secara keseluruhan untuk penggunaan COX-2 inhibitor, dengan efek paling minimal pada celecoxib. Dari data PRECISION, celecoxib juga ditunjukkan memiliki efek samping kardiovaskular yang setara, serta gastrointestinal dan hipertensi yang lebih rendah dibandingkan dengan naproxen atau ibuprofen. Meta-analisis oleh Teerawattananon dkk menunjukkan bahwa pemberian COXIB juga tidak meningkatkan risiko perdarahan, baik kehilangan darah perioperatif maupun intraoperatif.

#### 4.2.3. Blok Lokal

Irigasi bupivacaine hydrochloride intraperitoneal dibuktikan aman dan mengurangi nyeri, mual dan muntah pasca operasi *sleeve gastrectomy*. Hal ini juga bermanfaat dengan kombinasi infiltrasi pada *port site* dengan ropivacaine. Blok lokal lain adalah *transversus abdominis plane block* (TAP), yang dapat diberikan subcostal atau subcostal posterior. TAP *block* dengan bupivacaine mengurangi penggunaan morfin parenteral dan mempersingkat *length of stay*.

#### Rekomendasi

1. Analgesia yang optimal adalah melalui pendekatan multimodal, baik medikamentosa maupun non medikamentosa
2. Penurunan kecemasan pra operasi dapat menurunkan persepsi nyeri perioperatif
3. Pada esofagektomi, pengendalian nyeri dapat melalui: blokepidural atau paravertebral toraks, blok interkostal, pemberian OAINS (COXIB atau ns-OAINS), atau acetaminophen, dan menghindari atau mengurangi penggunaan morfin
4. Pada gastrektomi, pengendalian nyeri dapat melalui: blok epidural toraks, pemberian OAINS (COXIB atau ns-OAINS), atau acetaminophen, infiltrasi *port site* dan infitirasi/blok *transversus abdominis plane* (TAP Block)

## **BAB 5**

# **NYERI PERIOPERATIF DI BIDANG HEPATO-PANKREATO-BILIER**

Tujuan dari *Enhanced recovery after surgery* (ERAS) yang efektif adalah kembalinya pasien ke fungsi normal dengan cepat dan dalam kasus kanker tercapainya tujuan terapi onkologi yang diharapkan. ERAS pertama kali digunakan sebagai tata laksana perioperatif dari pembedahan kolorektal pada 20 tahun lalu dan sejak itu ERAS banyak digunakan dalam pembedahan lain termasuk dalam bidang hepato-pankreato-bilier (HPB). Edukasi dan keterlibatan pasien adalah dasar dari semua program ERAS. Selain itu, pendekatan multidisiplin dibutuhkan untuk menunjang fondasi tersebut yang tercantum dalam 4 pelayanan perioperatif utama, yang terdiri dari: pemberian asupan lebih awal (*early feeding*), mobilisasi dini (*early mobilization*), terapi cairan berorientasi tujuan (*goal-oriented fluid therapy*), dan analgesia hemat opioid (*Opioid-sparing analgesia*).

Manajemen nyeri yang baik setelah pembedahan HPB terus menjadi tantangan tersendiri sehingga studi yang mempelajari luaran perioperatif terus dilakukan, salah satunya ialah penggunaan *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (OAINS). Data menunjukkan bahwa OAINS mampu mengurangi penggunaan opioid secara umum, mengurangi rasa mual dan muntah pasca operasi, dan mempercepat waktu untuk pasien mengalami *flatus* dan dipulangkan.

### *Analgesia Epidural (AE)*

Analgesia Epidural (AE) memberikan kontrol nyeri melalui penghambatan nyeri baik visceral maupun somatik. AE adalah analgesia yang paling banyak didukung oleh penelitian berbasis bukti yang berkualitas tinggi (randomized controlled trials dalam pembedahan hepatobilier) untuk manajemen nyeri, kepuasan pasien, dan meminimalisir penggunaan opioid setelah pembedahan HPB. Beberapa masalah terkait penggunaan AE adalah beberapa komplikasi terkait efek anestesi seperti hipotensi dan hipoperfusi. Beberapa penelitian mengenai AE mendemonstrasikan morbiditas perioperatif yang sebanding dan tanpa peningkatan komplikasi terkait anestesia.

### *Infiltrasi blok Transverse Abdominis Plane (TAP block)*

Infiltrasi blok *Transverse Abdominis Plane* (TAP block) adalah teknik memberikan analgesia ke dinding abdomen anterior. Blok ini dilakukan dengan melakukan injeksi yang dipandu oleh ultrasonografi ke bidang fasial (TAP) yang memisahkan otot transversus abdominis dengan otot internal oblique. Bila dibandingkan dengan plasebo, blok TAP diasosiasikan dengan berkurangnya penggunaan opioid, skor tingkat nyeri yang lebih rendah, berkurangnya mual dan muntah pasca operasi, dan tidak diperlukannya penggunaan kateter eksternal. Blok TAP juga diasosiasikan dengan angka hipotensi perioperatif yang lebih rendah bila dibandingkan dengan AE dan juga tidak menyebabkan retensi urin. Superioritas dari AE bila dibandingkan dengan blok TAP pada pembedahan HPB belum sepenuhnya terjawab dengan hasil studi yang membandingkan dua modalitas ini dalam pembedahan abdomen, dimana masih memiliki hasil yang berbeda-beda.

### *Intravenous patient-controlled analgesia (IV PCA)*

*Intravenous patient-controlled analgesia* (IV PCA) adalah salah satu strategi paling umum dan “konvensional” yang digunakan dalam manajemen nyeri perioperatif. Sayangnya, IV PCA sendiri hanya mampu memberikan efek anti nyeri jangka pendek sehingga tidak optimal untuk kontrol nyeri jangka panjang dalam konteks periode pemulihan perioperatif. Dengan strategi ini, pasien akan mengonsumsi opioid dalam jumlah besar, terjadi peningkatan risiko mual, muntah, ileus, ketergantungan opioid jangka panjang setelah dipulangkan, terhambatnya pemulihan fungsi saluran cerna, dan terhambatnya mobilisasi perioperatif.

### *Analgesia oral*

Analgesia oral yang dapat digunakan untuk nyeri perioperatif pasca bedah hepatobilier antara lain COX-2 inhibitor seperti celecoxib dan gabapentinoid seperti pregabalin. Penelitian White dkk dilakukan pada 77 pasien yang menjalani operasi laparoskopi. Pasien menerima 400 mg/hari celecoxib (n=39) atau plasebo (n=38) yang diberikan pada awalnya di ruang pemulihan dan kemudian dilanjutkan 2 x 200 mg selama 3 hari pascaoperasi. Luaran utama adalah waktu untuk melanjutkan diet normal ( $2\pm 2$  hari vs  $3\pm 2$  hari), buang air besar ( $2\pm 1$  hari vs  $3\pm 2$  hari) dan aktivitas fisik ( $4\pm 2$  hari vs  $6\pm 3$  hari); semua hasil klinis berbeda secara signifikan. Efek pada manajemen nyeri dinilai dengan skor nyeri dan kebutuhan *rescue* analgesia. Skor nyeri pada hari pertama, kedua dan ketiga secara signifikan lebih rendah pada kelompok celecoxib dibandingkan plasebo (perbedaan pada 24 jam, 48 jam dan 72 jam = 2, 2 dan 1). Persentase pasien yang membutuhkan *rescue* analgesia secara signifikan lebih rendah (21%, 15%, 12% vs 30%, 29%, 27% pada 24, 48 dan 72 jam).

Sementara itu, premedikasi dengan gabapentinoid seperti pregabalin dapat meningkatkan kualitas pemulihan pasca operasi laparoskopi kolesistektomi dengan mengurangi nyeri bahu pasca operasi, mengurangi insiden PONV, dan meningkatkan kualitas tidur selama malam pertama pasca operasi. Administrasi pregabalin 600 mg per oral, dibagi dalam dua (2) dosis pra operasi, secara signifikan mengurangi nyeri pasca operasi serta konsumsi opioid pada pasien yang menjalani kolesistektomi laparoskopi.

### *Neurolisis dengan Blok Pleksus Seliak*

Neurolisis dengan *blok pleksus seliak* adalah pilihan pengobatan yang sangat baik untuk pasien dengan nyeri yang tidak tertahankan karena keganasan hepatobilier atau pankreatitis kronis. Teknik ini terbukti memiliki perbaikan jangka panjang pada nyeri perut dan penurunan penggunaan opioid pada 70 hingga 90% pasien. Fungsi Pleksus seliak ialah jaringan kompleks serabut saraf yang menerima input ganglia eferen simpatis dan parasimpatis praganglion dari saraf vagus dan splanknik, untuk menyampaikan output pasca sinaptik serabut aferen sensorik visceral ke viscera perut bagian atas. Serabut aferen sensorik visceral mentransmisikan impuls nosiseptif dari hati, kandung empedu, pankreas, limpa, kelenjar adrenal, ginjal, esofagus distal, dan usus ke tingkat kolon transversum distal. Letak pleksus seliak berada di retroperitoneum tepat di bawah batang seliaka sepanjang aspek anterolateral bilateral aorta, antara ruang diskus T12-L1 dan L2. Neurolisis dapat dikerjakan intraoperatif maupun per kutan. Neurolisis dengan blok pleksus seliak bilateral intraoperatif dengan injeksi 20 cc etanol 50% ke setiap ganglion efektif dan aman serta terjangkau, sehingga direkomendasikan untuk massa lambung atau pankreas yang *resectable* (dapat dioperasi) untuk meredakan derajat

nyeri. Meskipun metode ini memiliki durasi yang singkat, metode ini dapat membantu pasien yang menderita nyeri pascaoperasi dan lebih disukai daripada menjalani *splanchnicectomy* kimia perkutan atau endoskopik setelah operasi.

### **5.1. Pembedahan Hati**

Manajemen nyeri perioperatif hati masih memiliki banyak kontroversi dikarenakan kelainan metabolik yang muncul akibat reseksi hepar. Metabolisme dari senyawa anestesi dapat berubah pada pasien setelah reseksi hepar yang berakibat pada efektivitas manajemen nyeri perioperatif yang tidak terprediksi dan risiko terjadinya disfungsi hati. Semua pasien dengan gangguan hati yang mendapatkan opioid harus dimonitor secara ketat untuk mendeteksi adanya ensefalopati hepatic. Gabapentinoid atau TCA dosis rendah merupakan pilihan paling aman untuk manajemen nyeri pada pasien dengan gangguan hati.

Dalam konteks menjaga keamanan pasien, beberapa klinisi memiliki preferensi modalitas manajemen nyeri yang berbeda-beda. Didapatkan data bahwa pemilihan modalitas manajemen nyeri ini masih sangat heterogenik dengan 49% memilih menggunakan AE, 25% menggunakan IV PCA dengan opioid, dan 12% menggunakan teknik regional. Mayoritas responden mengasumsikan bahwa terdapat hubungan antara manajemen nyeri perioperatif dengan morbiditas dan kematian (78% dari dokter spesialis bedah vs 89% dari dokter spesialis anestesi;  $p < 0,001$ ). Baik dokter bedah maupun dokter anestesi memiliki ekspektasi yang tinggi terhadap pembedahan yang *minimal invasive* dan protokol *enhanced recovery* untuk meningkatkan luaran dalam pembedahan hepar.

Dalam *network meta-analysis* dari berbagai strategi manajemen nyeri untuk pembedahan hepar terbuka, ditemukan bahwa penggunaan analgesia intratekal (ITA) yang dikombinasikan dengan analgesia intravena (IVA) adalah prosedur yang paling efektif berdasarkan 12 studi dengan 661 pasien. ITA yang dikombinasikan dengan IVA memiliki kontrol nyeri 4-8 jam pasca operasi yang paling efektif baik untuk nyeri saat diam ( $p = 0,49$ ) maupun nyeri saat bergerak ( $p = 0,62$ ) dan dalam 24 jam pasca operasi baik untuk nyeri saat diam ( $p = 0,46$ ) maupun saat bergerak ( $0,29$ ). Uji *Node-splitting models* menunjukkan bahwa tidak ada inkonsistensi yang signifikan dalam penelitian ini.

Manajemen nyeri perioperatif untuk reseksi hati mencakup, kecuali dikontraindikasikan, acetaminophen dan OAINS (COXIB/ns-OAINS) yang diberikan baik pada pra operasi atau intra operatif yang dilanjutkan pada pasca operasi. Tanpa adanya kontraindikasi, strategi analgesia yang direkomendasikan adalah AE atau blok TAP subkosta bilateral. Opioid sistemik disimpan sebagai *rescue analgesia* pada periode perioperatif. Acetaminophen hanya dapat digunakan setelah reseksi hepar mayor dengan kondisi fungsi hepar yang masih adekuat. Acetaminophen memiliki beberapa efek samping seperti rasa mual dan muntah setelah reseksi hepar yang berkaitan dengan pemberian fentanyl dikarenakan efek samping ini hilang apabila fentanyl dihentikan pada pasien yang mendapatkan Acetaminophen ini.

## **5.2. Pembedahan Pankreas**

Modalitas yang paling banyak digunakan dalam pembedahan pankreas adalah AE, PCA dan Trans Abdominal Wound Catheter (TAWC). Berkurangnya nyeri dan luaran perioperatif lainnya sebanding

antara ketiga modalitas tersebut. Studi randomized controlled trials yang lebih besar dilakukan untuk mengeksplorasi kelebihan dari tiap modalitas analgesik dalam memberikan luaran perioperatif terutama komplikasi perioperatif. Bergantung dari keberadaan ahli pada suatu institusi, ketiga modalitas anestesia tersebut memiliki efektivitas peredaan nyeri yang sebanding pada periode perioperatif. Namun demikian, masih terdapat kurangnya data dari studi terandomisasi mengenai efek dari peningkatan kebutuhan cairan pada AE dan komplikasi perioperatif seperti postoperative acute pancreatitis (POAP) bila dibandingkan dengan PCA atau TAWC. Hal ini dikarenakan tidak ada dari studi tersebut yang memiliki kekuatan bukti yang cukup untuk mengkaji masalah ini. Terlebih lagi, masih belum diketahui bagaimana modalitas analgesia tersebut dapat memberikan kontrol nyeri di saat pasien mengalami komplikasi pasca operasi seperti POAP.

### **5.3. Nyeri Pasca Kolesistektomi**

Laparoskopi kolesistektomi merupakan tata laksana utama untuk penyakit bilier jinak. Nyeri tetap menjadi isu yang penting pada laparoskopi kolesistektomi yang dapat menyebabkan durasi rawat inap berkepanjangan atau perawatan ulang setelah pasien dipulangkan. Studi PROSPECT merekomendasikan analgesia dasar seperti acetaminophen, OAINS, *cyclooxygenase-2* specific (COX-2) inhibitor (COXIB), atau anestesi lokal pada area pembedahan yang diberikan secara infiltrasi. Acetaminophen dan OAINS harus diberikan sebelum atau di saat operasi bersamaan dengan dexamethasone. Opioid harus disimpan dan digunakan hanya sebagai *rescue analgesic* saja. Gabapentinoid, anestesi lokal intraperitoneal, dan blok TAP tidak direkomendasikan kecuali anestesi dasar tidak memungkinkan.

Dalam melakukan pembedahan, studi PROSPECT merekomendasikan pneumoperitoneum rendah tekanan, saline *lavage* pasca tindakan, dan aspirasi dari pneumoperitoneum. Teknik insisi port tunggal (*single-port incision*) tidak direkomendasikan untuk mengurangi nyeri.

Walaupun mayoritas pasien mengalami perbaikan nyeri pasca kolesistektomi secara spontan, diestimasikan sekitar 40% pasien akan terus mengalami nyeri pasca kolesistektomi yang mewakili sebagian besar pasien dengan morbiditas. *Postcholecystectomy pain* (PCP) dapat berupa nyeri sebelum tindakan yang persisten atau berupa nyeri baru. Beberapa penyebab dari PCP antara lain: (1) batu empedu residu atau yang terbentuk kembali; (2) penyakit penyerta seperti *irritable bowel syndrome*, *gastro-oesophageal reflux*, gastritis, ulkus peptikum, *anterior cutaneous nerve entrapment syndrome* (ACNES), gastroparesis, dan *fatty liver disease*; (3) *distress* psikologis; (4) *sphincter of Oddi dysfunction* (SOD); dan (5) perubahan fisiologis seperti malabsorpsi asam empedu.

Anamnesis yang tajam dan pengkajian sistematis merupakan kunci untuk mengidentifikasi kasus yang memiliki penyakit struktural dan Endoscopic Ultrasound (EUS) memiliki peran penting disini. *Endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP) memiliki risiko yang signifikan pada kasus ini dan keuntungan penggunaannya terbatas hanya untuk tata laksana batu common bile duct (CBD) dan stenosis sfingter. Konsep asli dari sfingter oddi kini tampak sederhana dengan data terbaru meragukan peran Sphincter of Oddi Manometry (SOM) dan ES. Mayoritas pasien yang tidak memiliki kelainan struktural akan memiliki nyeri bilier fungsional dengan etiologi yang belum diketahui,

namun dicurigai akibat kelainan kompleks multifaktorial dari poros otak-digestif (Brain-gut axis).

#### 5.4. Rekomendasi

1. Manajemen nyeri perioperatif untuk reseksi hati mencakup, kecuali dikontraindikasikan, acetaminophen dan OAINS (COXIB atau ns-OAINS) yang diberikan baik pra operasi, intra operasi dan pasca operasi
2. Tanpa adanya kontraindikasi, strategi analgesia yang direkomendasikan adalah Analgesia Epidural atau blok TAP subkosta bilateral
3. Opioid sistemik disimpan sebagai *rescue analgesia* pada periode perioperatif
4. Premedikasi dengan gabapentinoid atau pregabalin dapat meningkatkan kualitas pemulihan pasca operasi laparoskopi kolesistektomi dengan mengurangi nyeri bahu pasca operasi dan mengurangi insiden PONV
5. Neurolisis dengan blok pleksus seliak intraoperatif merupakan prosedur yang efektif dan aman untuk massa lambung atau pankreas yang *resectable* untuk meredakan derajat nyeri

## **BAB 6**

### **NYERI PERIOPERATIF DI BIDANG KOLOREKTAL**

Insiden nyeri kronis pada pasien yang telah menjalani operasi cukup tinggi. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa nyeri kronis pasca operasi mencapai 14,8% dan lebih dari 70% adalah nyeri luka operasi (nosiseptif) dan nyeri saraf (neuropatik). Operasi kolorektal, terutama operasi di daerah anus dan rektum, menimbulkan nyeri yang signifikan (derajat sedang hingga berat), dan dapat memperpanjang durasi rawat inap (LOS). Pada operasi hemorroid, pemilihan teknik operasi juga mempengaruhi nyeri perioperatif, oleh karena itu pemilihan teknik operasi perlu dipertimbangkan di luar manajemen.

#### **6.1. Blok *Transverse Abdominis Plane* (TAP Block)**

Blok pada bidang transversus abdominalis dilakukan untuk memotong konduksi saraf pleksus transversus abdominalis (cabang Thorakal 6 hingga Lumbal 1), dengan tujuan menghilangkan sensasi nyeri pada dinding depan abdomen. Metode ini dapat dilakukan dengan bantuan *landmark* atau panduan USG. Pada operasi digestif bagian depan, metode blok saraf ini dapat dikombinasikan dengan blok epidural dan analgesia intravena untuk pengendalian nyeri yang optimal. Penggunaan teknik ini juga dibuktikan bermanfaat pada *hand-assisted laparoscopic surgery* (HALS).

#### **6.2. Infiltrasi**

Penyuntikan anastesi lokal berdurasi panjang pada lokasi *port* laparoskopi dan intraperitoneal dapat mengurangi nyeri pasca operasi secara signifikan, dilaporkan pada berbagai prosedur yang menggunakan

pendekatan laparoskopi. Pemberian infiltrasi lokal di perianal dengan ropivacaine ditunjukkan mengurangi nyeri perioperatif hemorrhoid. Meta-analisis oleh Ray, dkk menunjukkan pemberian instilasi anastesi lokal merupakan modalitas yang efektif untuk mengurangi nyeri pasca operasi dan menurunkan kebutuhan opioid tanpa mempengaruhi kapan terjadinya flatus pertama, durasi rawat inap (LOS) dan mual muntah pasca operasi (PONV). Meskipun demikian, pemberian analgesia epidural secara kontinu memberikan kontrol nyeri yang lebih baik pada operasi kolorektal, tanpa memperlama pemulihan fungsi usus, durasi rawat inap dan kualitas hidup. Pemberian preperitoneal (*Preperitoneal catheter analgesia/ PPCA*), sebagai alternatif dari pemberian intraperitoneal, juga ditunjukkan bermanfaat mengurangi nyeri setelah reseksi kolorektal terutama pada teknik operasi terbuka (non laparoskopi).

### **6.3. Analgesia Oral**

Analgesia multimodal merupakan komponen penting dari protokol ERAS dalam menurunkan nyeri pasca operasi dan kebutuhan/penggunaan opioid, mengurangi beberapa komplikasi pasca operasi termasuk pembentukan ileus. Penggunaan terapi multimodal mempercepat kembalinya fungsi usus (indikator pemulihan) dan karena itu dapat mengurangi lama rawat inap (LOS) dan biaya rumah sakit.

Pemberian celecoxib 400 mg sebagai dosis awal perlu dipertimbangkan pada seluruh operasi laparoskopi dan operasi terbuka kanker kolorektal, hal ini tentunya setelah diskusi antara ahli bedah dan ahli anesthesiologi mengenai potensi risiko dan manfaat

yang ditimbulkan. Pemberian celecoxib 400 mg sebagai dosis awal dan diikuti dengan pemberian 200 mg dua kali sehari selama 5 hari direkomendasikan pada pasien yang menjalani reseksi kolorektal yang tidak dilakukan anastomosis, seperti pada tindakan *abdomino perineal resection*.

Sebuah uji klinis terkontrol secara acak (randomized controlled trial/RCT) oleh Wattchow DA dkk menentukan apakah celecoxib dosis rendah (2 x 100 mg) atau diclofenac (2 x 50 mg) sebelum operasi dan berlanjut hingga 7 hari dapat meningkatkan pemulihan gastrointestinal dan mengurangi ileus pasca operasi pada 210 pasien yang menjalani operasi bedah abdomen mayor. Penelitian Wattchow dkk menunjukkan bahwa pasien yang menerima celecoxib mengalami penurunan ileus paralitik yang signifikan sebanyak 10 kali lipat lebih rendah dibandingkan diclofenac (**1,1%** vs 10%,  $p = 0,025$ , RR 0,20).

Durasi penggunaan OAINS non-selektif (ns-OAINS) yang lebih lama berkorelasi kuat dengan risiko kebocoran anastomosis yang lebih tinggi. Sebaliknya, tidak terdapat peningkatan risiko kebocoran anastomosis pada pasien yang memakai COXIB. Celecoxib pasca operasi 400 mg diikuti dengan 2 x 200 mg/hari selama 5 hari dapat diberikan pada pasien yang menjalani reseksi kolorektal di mana tidak ada anastomosis dilakukan dan tidak ada kontraindikasi untuk penggunaannya.

#### **6.4. Analgesia Intravena**

Disamping obat-obatan yang lazim digunakan seperti OAINS (COXIB atau ns-OAINS) dan opioid/morfin, pemberian lidokain intravena bermanfaat menurunkan derajat nyeri perioperatif kolorektal.

Tambahan pemberian acetaminophen intravena pada blok epidural toraks memberikan efek kontrol nyeri yang lebih baik dan menurunkan kebutuhan obat epidural, meski dengan konsekuensi peningkatan ALP/SGOT sementara.

### **6.5. Rekomendasi**

1. Pilihan teknik operasi, terutama untuk hemorrhoid, mempengaruhi potensi nyeri perioperatif
2. Pemberian blok epidural toraks direkomendasikan untuk operasi kolorektal
3. Pemberian blok transversus abdominis plane (*TAP Block*) direkomendasikan untuk mengurangi nyeri perioperatif kolorektal
4. Alternatif instilasi lokal baik intra maupun ekstrapéritoneal berpotensi mengurangi nyeri perioperatif kolorektal
5. Acetaminophen, OAINS (COXIB atau ns-OAINS) dan lidokain intravena dapat dipertimbangkan diberikan untuk mengurangi penggunaan opioid atau analgesia epidural

## **BAB 7**

### **HASIL DELPHI PAKAR**

Metode Delphi adalah suatu metode dimana dalam proses pengambilan keputusan melibatkan beberapa pakar. Adapun para pakar tersebut tidak dipertemukan secara langsung (tatap muka), dan identitas dari masing-masing pakar disembunyikan sehingga setiap pakar tidak mengetahui identitas pakar yang lain. Hal ini bertujuan untuk menghindari adanya dominasi pakar lain dan dapat meminimalkan pendapat yang bias.

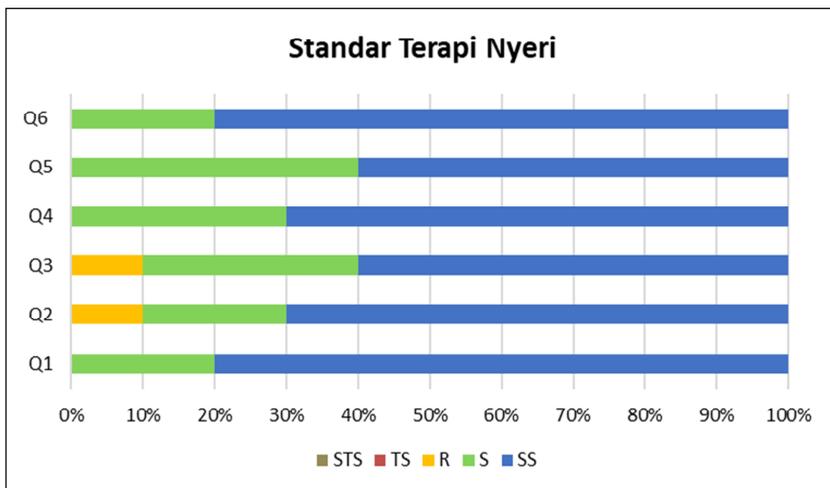
#### **7.1. Tahapan Studi Delphi ini adalah sebagai berikut:**

- 1) Identifikasi masalah, yaitu nyeri pada operasi bedah saluran cerna.
- 2) Pemilihan pakar: Responden yang dipilih merupakan 10 ahli dalam bidang bedah digestif dari 10 pusat pendidikan bedah di Indonesia
- 3) Pembuatan kuesioner Tahap 1
- 4) Penyebaran kuesioner Tahap 1
- 5) Analisa Kuesioner Tahap 1
- 6) Pembuatan kuesioner Tahap 2
- 7) Penyebaran kuesioner Tahap 2
- 8) Analisa Kuesioner Tahap 2

#### **7.2. Delphi Tahap 1: Standar Pelayanan Nyeri Perioperatif**

Q1. Melakukan evaluasi perioperatif yang meliputi kondisi medis dan psikologis, riwayat pemakaian obat, riwayat nyeri kronik, dan riwayat penggunaan obat analgesia untuk menyusun rencana terapi nyeri perioperatif

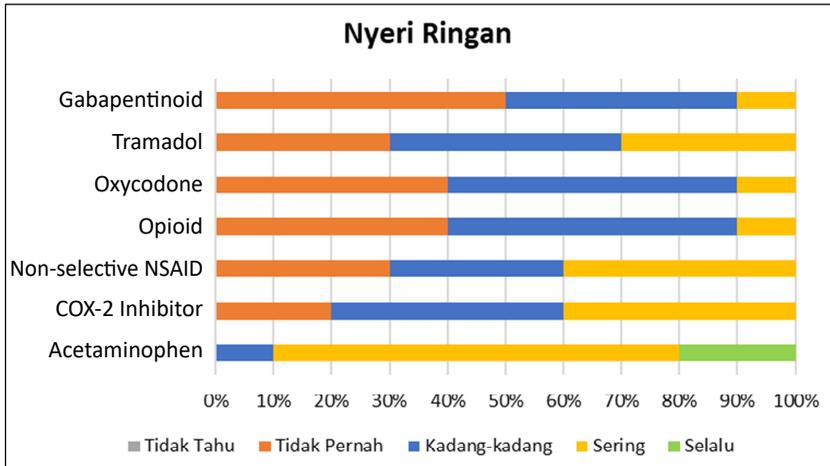
- Q2. Menggunakan alat bantu pengkajian nyeri yang tervalidasi untuk menilai, memantau respons terapi nyeri dan menyesuaikan terapi nyeri perioperatif
- Q3. Memberikan terapi analgesia multimodal berupa kombinasi medikamentosa dan intervensi nonfarmakologi dalam menangani nyeri perioperatif
- Q4. Memberikan edukasi kepada pasien dan keluarga mengenai nyeri perioperatif dan rencana terapi yang dilakukan
- Q5. Menyesuaikan terapi nyeri berdasarkan kecukupan analgesia yang dicapai dan adanya efek samping
- Q6. Adanya akses / sarana konsultasi ke spesialis nyeri bilamana nyeri perioperatif tidak teratasi dan berkembang menjadi nyeri kronik



Gambar 4. Persentase Kesepakatan terhadap Standar Terapi Nyeri (STS: Sangat tidak setuju; TS: Sangat setuju; S: Setuju; SS: Sangat setuju)

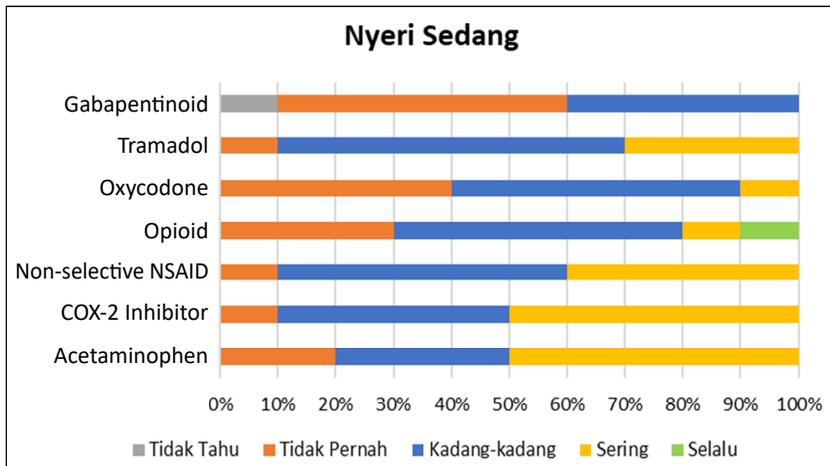
### 7.3. Modalitas Terapi Nyeri

#### 7.3.1. Terapi untuk Nyeri Ringan Perioperatif



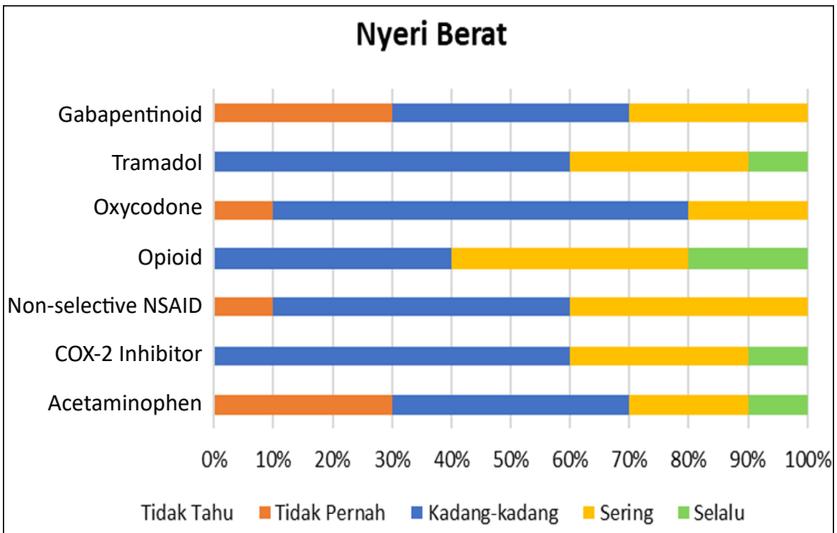
Gambar 5. Persentase Penggunaan Analgesia untuk Nyeri Ringan

#### 7.3.2. Terapi untuk Nyeri Sedang Perioperatif



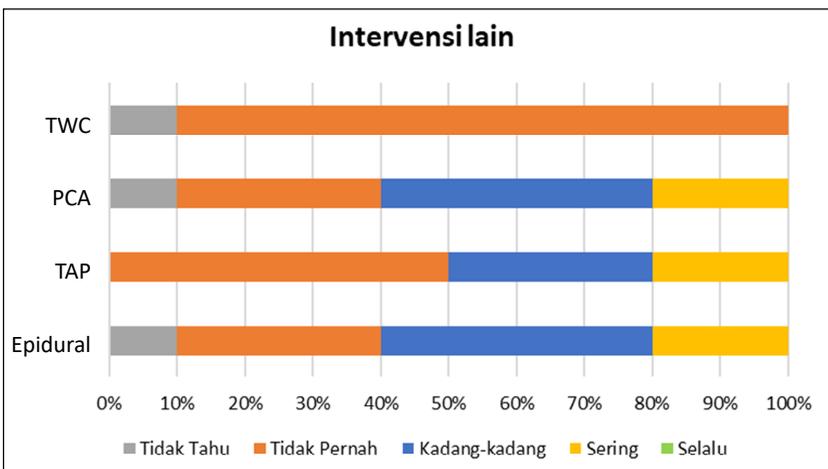
Gambar 6. Persentase Penggunaan Analgesia untuk Nyeri Sedang

### 7.3.3. Terapi untuk Nyeri Berat Perioperatif



Gambar 7. Persentase Penggunaan Analgesia untuk Nyeri Berat

### 7.3.4. Terapi Intervensi Nyeri



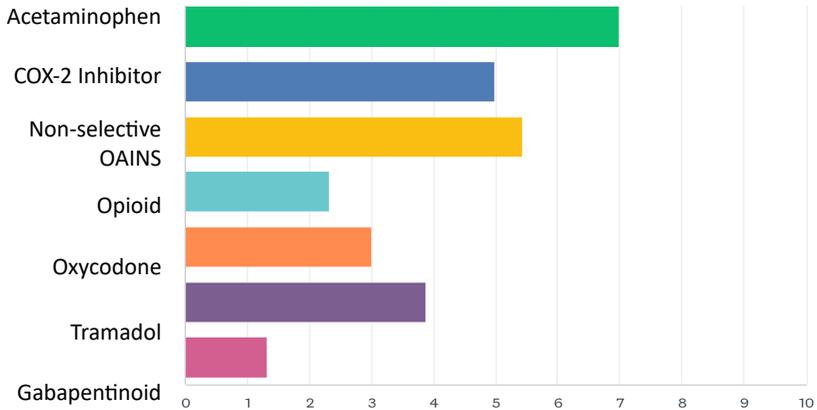
PCA = Patient-Controlled Analgesia, TAP = Transverse Abdominis Plane; TWC = Transabdominal Wound Catheters

Gambar 8. Persentase Penggunaan Beragam Intervensi Nyeri

## 7.4. Delphi Tahap 2

### 7.4.1. Pilihan Analgesia Nyeri Ringan Pasca Operatif

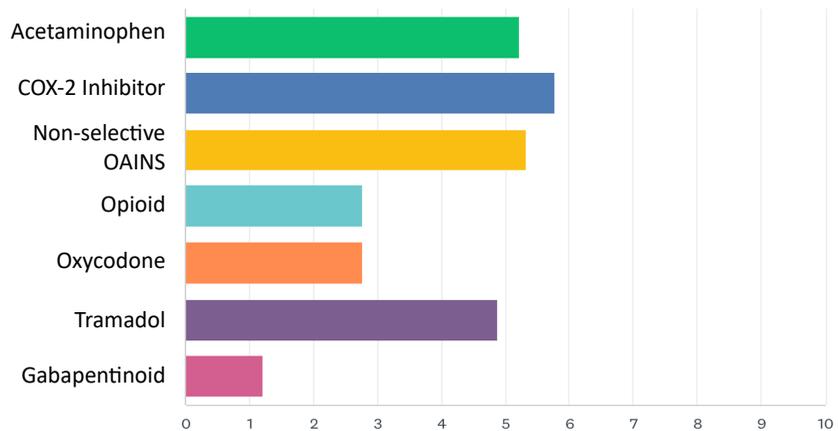
(1: Pilihan utama; 7: Pilihan terakhir)



Gambar 9. Frekuensi Pemilihan Analgesia untuk Nyeri Ringan

### 7.4.2. Pilihan Analgesia Nyeri Sedang Pasca Operatif

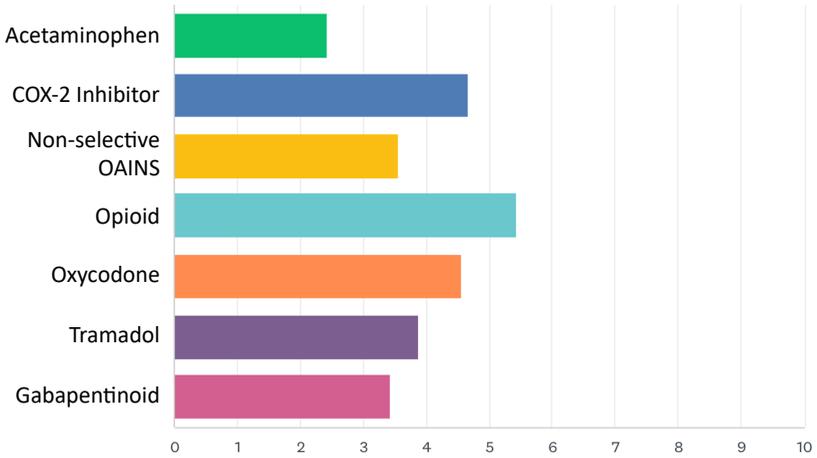
(1: Pilihan utama; 7: Pilihan terakhir)



Gambar 10. Frekuensi Pemilihan Analgesia untuk Nyeri Sedang

### 7.4.3. Pilihan Analgesia Nyeri Berat Pasca Operatif

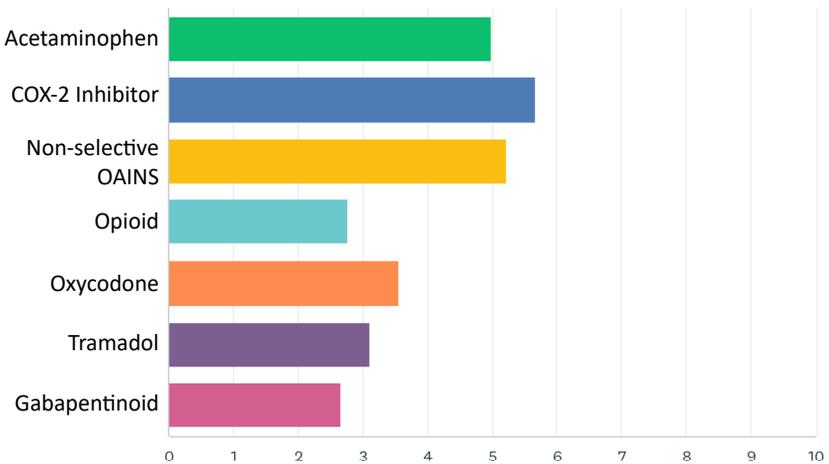
(1: Pilihan utama; 7: Pilihan terakhir)



Gambar 11. Frekuensi Pemilihan Analgesia untuk Nyeri Berat

### 7.4.4. Pilihan Analgesia Pre-emptive

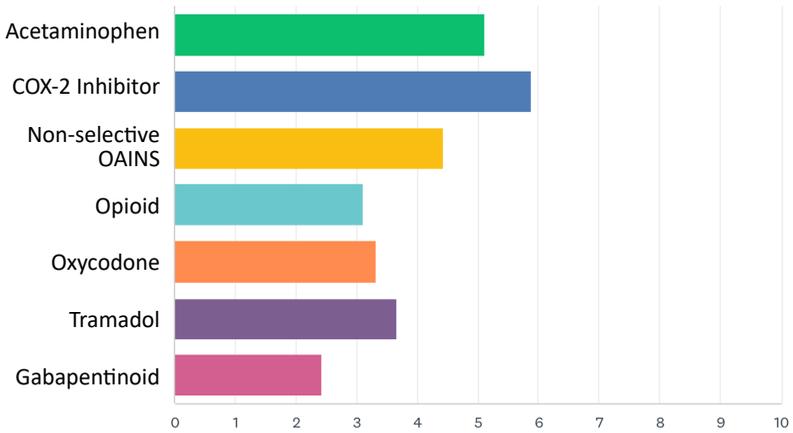
(1: Pilihan utama; 7: Pilihan terakhir)



Gambar 12. Frekuensi Pemilihan Beragam Analgesia *Pre-emptive*

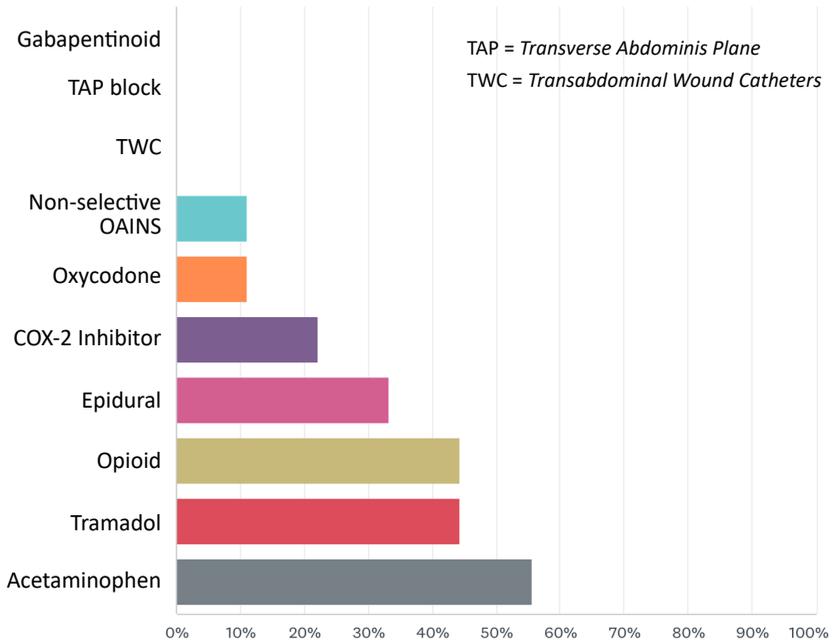
### 7.4.5. Pilihan Analgesia Preventif

(1: pilihan utama; 7: pilihan terakhir)



Gambar 13. Frekuensi Pemilihan Beragam Analgesia Preventif

### 7.4.6. Kombinasi Obat Analgesia Multimodal



Gambar 14. Persentase Pemilihan Beragam Analgesia Multimodal

## 7.5. Rangkuman

Standar pelayanan nyeri perioperatif meliputi:

- 1) Melakukan evaluasi perioperatif yang meliputi kondisi medis dan psikologis, riwayat pemakaian obat, riwayat nyeri kronik, dan riwayat penggunaan obat analgesia untuk menyusun rencana terapi nyeri perioperatif
- 2) Menggunakan alat bantu pengkajian nyeri yang tervalidasi untuk menilai, memantau respons terapi nyeri dan menyesuaikan terapi nyeri perioperatif
- 3) Memberikan terapi analgesia multimodal berupa kombinasi medikamentosa dan intervensi nonfarmakologi dalam menangani nyeri perioperatif
- 4) Memberikan edukasi kepada pasien dan keluarga mengenai nyeri perioperatif dan rencana terapi yang dilakukan
- 5) Menyesuaikan terapi nyeri berdasarkan kecukupan analgesia yang dicapai dan adanya efek samping

Tabel 2. Rangkuman Beragam Komponen Multimodal Analgesia (MMA) untuk berbagai Derajat Nyeri dan Jenis Operasi

DERAJAT NYERI	KOMPONEN MMA	JENIS OPERASI
Nyeri Ringan Pasca Operasi	Acetaminophen & COXIBs/ns-OAINS	1. Operasi Saluran Cerna Atas (Esofagektomi & Gastrektomi)
Nyeri Sedang Pasca Operasi	COXIBs & Tramadol	
Nyeri Berat Pasca Operasi	Opioid & COXIBs	
Nyeri Neuropatik Pasca Operasi	Pregabalin atau Gabapentin	2. Operasi Hepatopankreato-bilier (HPB)
Nyeri <i>Preemptive</i>	COXIBs/ns-OAINS	
Nyeri Preventif	Acetaminophen & COXIBs	3. Operasi Kolorektal
Kombinasi MMA	Acetaminophen, Epidural, COXIBs, Opioid, Tramadol	

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ndebea AS, et al. Prevalence and risk factors for acute postoperative pain after elective orthopedic and general surgery at a tertiary referral hospital in Tanzania. *J Pain Res.* 2020;13:3005-11.
2. Mwashambwa MY, et al. Post-operative pain prevalence, predictors, management practices and satisfaction among operated cases at a Regional Referral Hospital in Dar es Salaam, Tanzania. *Tanzania J Health Res.* 2018;20(2):1-8.
3. ERAS Society. ERAS. Available at: <https://erassociety.org> [Accessed on 1 June 2022].
4. Simpson JC, Bao X, Agarwala A. Pain management in enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols. *Clin Colon Rect Surg.* 2019;32(2):121-8.
5. Sawyer J, et al. Enhanced recovery after surgery guideline: Perioperative pain management in patients having elective colorectal surgery. *Ann Royal Coll Surg Engl.* 2013;583(8):1-22.
6. Moore RA, et al. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *Eur J Pain.* 2015;19(9):1213-23.
7. Schug SA, et al, editors. *Acute Pain Management: Scientific Evidence.* 5<sup>th</sup> ed. Melbourne: Australian and New Zealand College of Anaesthetists; 2020.
8. Feng C, et al. Establishment and Implementation of an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Pathway Tailored for Minimally Invasive Transforaminal Lumbar Interbody Fusion Surgery. *World Neurosurg.* 2019;129:e317-23.

9. Abington Jefferson Health. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) – Guide for Colorectal Surgery 2018. Available at: <https://www.abingtonhealth.org/app/files/public/e5bccefc-52c7-46c0-b599-46f6c846f59c/Eras-Guide-Colorectal-Surgery.pdf> [Accessed on 1 June 2022].
10. White PF, et al. Effect of short-term postoperative celecoxib administration on patient outcome after outpatient laparoscopic surgery. *Can J Anesth.* 2007;54(5):342-8.
11. Wattchow DA, et al. Clinical trial: the impact of cyclooxygenase inhibitors on gastrointestinal recovery after major surgery – a randomized double blind controlled trial of celecoxib or diclofenac vs. placebo. *Aliment Pharm Ther.* 2009;30(10):987-98.
12. Xu Z, Li Y, Wang J, Li J. Effect of postoperative analgesia on energy metabolism and role of cyclooxygenase-2 inhibitors for postoperative pain management after abdominal surgery in adults. *Clin J Pain.* 2013;29(7):570-6.
13. Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. Therapeutic advances in drug safety. *Ther Adv Drug Safety.* 2014;5(1):38-56.
14. Van Seventer R, et al. Pregabalin in the treatment of post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized double-blind trial. *Eur J Neurol.* 2010;17(8):1082-9.
15. Onakpoya IJ, et al. Benefits and harms of pregabalin in the management of neuropathic pain: a rapid review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open.* 2019;9(1):1-19.
16. Baron R, et al. Efficacy and safety of pregabalin in patients with diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia:

- Open-label, non-comparative, flexible-dose study. *Eur J Pain*. 2008;12(7):850-8.
17. Brennan TJ. Pathophysiology of postoperative pain. *IASP*. 2011;152(3 Suppl):S33-S40.
  18. Khan A, Khan S, Kim YS. Insight into pain modulation: nociceptors sensitization and therapeutic targets. *Curr Drug Targets*. 2019;20(7):775-88.
  19. Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Am Fam Physician*. 2001;63(10):1979.
  20. Ljungqvist O, Francis NK, Urman RD. *Enhanced Recover After Surgery (ERAS): A Complete Guide to Optimizing Outcomes*. Switzerland: Springer; 2020.
  21. Svider PF, Pashkova AA, Johnson AP. Perioperative pain control: practical tool for surgeons. *Springer*. 2021;9:119-21.
  22. Wang X, Li T. Postoperative pain pathophysiology and treatment strategies after CRS + HIPEC for peritoneal cancer. *World J Surg Oncol*. 2020;18(62):1-8.
  23. Gupta R. *Serotonergic Receptors*. In: Pain Management: Essential Topics for Examinations. 1st ed. London: Springer; 2014.
  24. Szczudlik A, et al. ScienceDirect Review article Diagnosis and management of neuropathic pain: Review of literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society – Part one. 2014;8:2–11.
  25. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014;348(6):1-12.
  26. Casanova-García C, et al. Non-pharmacological treatment for neuropathic pain in children with cancer. *Med Hypotheses*. 2015;85(6):791–7.

27. Cruccu G, Truini A. A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain Ther.* 2017;6(S1):35–42.
28. Murnion BP. Neuropathic pain: Current definition and review of drug treatment. *Aust Prescr.* 2018;41(3):60–3.
29. Lema MJ, Foley KM, Hausheer FH. Types and epidemiology of cancer-related neuropathic pain: the intersection of cancer pain and neuropathic pain. *Oncologist.* 2010;15(S2):3–8.
30. Nickel FT, et al. Mechanisms of neuropathic pain. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012;22(2):81–91.
31. Kessler TL. Treatments for neuropathic pain. *Clin Pharm.* 2017;9(12):1–16.
32. Hansson P. Difficulties in stratifying neuropathic pain by mechanisms. *Eur J Pain.* 2003;7(4):353–7.
33. van Seventer R, et al. Pregabalin in the treatment of post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized double-blind trial. *Eur J Neurol.* 2010;17(8):1082–9.
34. Zhaosheng Jin, et al. Safety of treatment options available for postoperative pain. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20(5):549–59.
35. Khan RS, et al. Catastrophizing: a predictive factor for postoperative pain. *Am J Surg.* 2011;201(1):122–31.
36. Matamala AM, et al. Avoid Postoperative Pain To Prevent Its Chronification: A Narrative Review. *Cureus.* 2022;14(2):1–8.
37. Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP. Postoperative pain control. *Surg Clin North Am.* 2015;95(2):301–18.
38. Lindberg M, et al. Postoperative pain after colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(7):1265–72.
39. Cheung CK, et al. Postoperative Pain Management in Enhanced Recovery Pathways. *J Pain Res.* 2022;15:123–135.

40. Small C, Laycock H. Acute postoperative pain management. *Br J Surg.* 2020;107(2):e70-80.
41. Chen Q, Chen E, Qian X. A Narrative Review on Perioperative Pain Management Strategies in Enhanced Recovery Pathways—The Past, Present and Future. *J Clin Med.* 2021;10(12):2568.
42. Mazda Y, Jadin S, Khan JS. Postoperative Pain Management. *Can J Gen Int Med.* 2021;16(SP1):5-17.
43. Huang H, et al. Meta-analysis comparing celecoxib with diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *Pain Med.* 2021;22(2):352-62.
44. White WB, et al. Cardiorenal safety of OTC analgesics. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018;23(2):103-18.
45. Nissen SE, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *New Engl J Med.* 2016;375(26):2519-29.
46. Yeomans ND, et al. Randomised clinical trial: gastrointestinal events in arthritis patients treated with celecoxib, ibuprofen or naproxen in the PRECISION trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(11):1453-63.
47. Ruschitzka F, et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: The PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) trial. *Eur Heart J.* 2017;38(44):3282-92.
48. Solomon DH, et al. Differences in safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with osteoarthritis and patients with rheumatoid arthritis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(4):537-46.

49. Pfizer Indonesia. Local Product Document Pregabalin. Jakarta: PT Pfizer Indonesia; 2019.
50. Gilron I, Flatters SJ. Gabapentin and pregabalin for the treatment of neuropathic pain: A review of laboratory and clinical evidence. *Pain Res Manag.* 2006;11(Suppl A):16A-29A.
51. Freynhagen R et al. A comprehensive drug safety evaluation of pregabalin in peripheral neuropathic pain. *Pain Pract.* 2015;15(1):47-57.
52. Toth C. Substitution of gabapentin therapy with pregabalin therapy in neuropathic pain due to peripheral neuropathy. *Pain Med.* 2010;11(3):456-65.
53. Alamdari NM, et al. Analgesic Effect of Intraperitoneal Bupivacaine Hydrochloride After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: a Randomized Clinical Trial. *J Gastrointest Surg.* 2018;22(3):396-401.
54. Alevizos L, et al. Efficacy of incisional infiltration and intraperitoneal instillation of ropivacaine for the management of pain after laparoscopic sleeve gastrectomy: A randomised clinical trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2020;37(9):829-33.
55. ARi DE, et al. Ultrasound-guided subcostal-posterior transversus abdominis plane block for pain control following laparoscopic sleeve gastrectomy. *Saudi Med J.* 2017;38(12):1224.
56. Begian A, et al. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2021;17(3):484-8.
57. Booka E, et al. The impact of epidural catheter insertion level on pain control after esophagectomy for esophageal cancer. *Esophagus.* 2020;17(2):175-82.
58. Cho JS, et al. Comparison of the effects of patient-controlled epidural and intravenous analgesia on postoperative bowel

- function after laparoscopic gastrectomy: a prospective randomized study. *Surg Endosc.* 2017;31(11):4688-96.
59. Ciftci B, et al. Comparison of Intravenous Ibuprofen and Paracetamol for Postoperative Pain Management after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. A Randomized Controlled Study. *Obes Surg.* 2019;29(3):765-70.
  60. Cimpean A, David D. The mechanisms of pain tolerance and pain-related anxiety in acute pain. *Health Psychol Open.* 2019;6(2):1-13.
  61. Cooke FE, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Intravenous Acetaminophen on Hospital Length of Stay in Obese Individuals Undergoing Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg.* 2018;28(10):2998-3006.
  62. Donohoe CL, et al. Multimodal analgesia using intrathecal diamorphine, and paravertebral and rectus sheath catheters are as effective as thoracic epidural for analgesia post-open two-phase esophagectomy within an enhanced recovery program. *Dis Esophagus.* 2018;31(6):1-8.
  63. Feenstra ML, et al. 2021. Optimal Perioperative Pain Management in Esophageal Surgery: An Evaluation of Paravertebral Analgesia. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(11):6321-8.
  64. Feltracco P, et al. Perioperative benefit and outcome of thoracic epidural in esophageal surgery: a clinical review. *Dis Esophagus.* 2018;31(5):1-14.
  65. Hariri K, et al. Ketorolac Use Shortens Hospital Length of Stay After Bariatric Surgery: a Single-Center 5-Year Experience. *Obes Surg.* 2019;29(8):2360-6.

66. Ibrahim M, et al. Combined opioid free and loco-regional anaesthesia enhances the quality of recovery in sleeve gastrectomy done under ERAS protocol: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2022;22(1):1-10.
67. Kawakami J, et al. Scheduled intravenous acetaminophen versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for better short-term outcomes after esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Today.* 2020;50(10):1168-75.
68. Kim NY, et al. Effects of dexmedetomidine in combination with fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia on pain attenuation after open gastrectomy in comparison with conventional thoracic epidural and fentanyl-based intravenous patient-controlled analgesia. *Int J Med Sci.* 2017;14(10):951-60.
69. Kingma BF, et al. Epidural analgesia after minimally invasive esophagectomy: efficacy and complication profile. *Dis Esophagus.* 2019;32(8):1-7.
70. Kinoshita J, et al. A randomized controlled trial of postoperative intravenous acetaminophen plus thoracic epidural analgesia vs. thoracic epidural analgesia alone after gastrectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2019;22(2):392-402.
71. Ohkura Y, et al. A new postoperative pain management (intravenous acetaminophen: Acelio®) leads to enhanced recovery after esophagectomy: a propensity score-matched analysis. *Surg Today.* 2018;48(5):502-9.
72. Pekcan YO, et al. Effect of preoperative anxiety level on postoperative pain, analgesic consumption in patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy: an observational cohort study. *Braz J Anesthesiol.* 2021;12(13):1-6.

73. Ploghaus A, et al. Exacerbation of Pain by Anxiety Is Associated with Activity in a Hippocampal Network. *J Neurosci*. 2001;21(24):9896-903.
74. Reichert M, et al. Ivor Lewis esophagectomy patients are particularly vulnerable to respiratory impairment - a comparison to major lung resection. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-2.
75. Robertson TC, et al. Transversus abdominis block utilizing liposomal bupivacaine as a non-opioid analgesic for postoperative pain management. *Surg Endosc*. 2019;33(8):2657-62.
76. Soltan WA, et al. Combined Thoracic Spinal-Epidural Anesthesia for Laparoscopic Sleeve Gastrectomy; One Hundred Case Experience. *Obes Surg*. 2022;32(2):457-62.
77. Singh VM, et al. Pain Management Best Practices Inter-Agency Task Force Report. United States: US Department of Health and Human Services (HHS); 2019.
78. Vahedian J, et al. Pain Relieving Effect of Intraoperative Chemical Splanchnicectomy of Celiac Ganglions in Patients with Resectable Pancreatic or Gastric Masses: A Randomized Clinical Trial. *Pain Res Manag*. 2020;2020:1-6.
79. Visser E, et al. Postoperative pain management after esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2017;30(10):1-11.
80. Wang L, et al. Effect of patient-controlled epidural analgesia versus patient-controlled intravenous analgesia on postoperative pain management and short-term outcomes after gastric cancer resection: a retrospective analysis of 3,042 consecutive patients between 2010 and 2015. *J Pain Res*. 2018;11:1743-9.

81. Wei K, et al. Postoperative analgesia after combined thoracoscopic-laparoscopic esophagectomy: a randomized comparison of continuous infusion and intermittent bolus thoracic epidural regimens. *J Pain Res.* 2019;12:29-37.
82. Zhang S, Liu H, Cai H. Efficacy and Safety of Continuous Paravertebral Block after Minimally Invasive Radical Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Pain Res Manag.* 2020;2020:1-5.
83. Zhu M, et al. Ultrasound-Guided Intercostal Nerve Block Following Esophagectomy for Acute Postoperative Pain Relief in the Postanesthesia Care Unit. *Pain Pract.* 2018;18(7):879-83.
84. Lillemo HA, Aloia TA. Enhanced Recovery After Surgery: Hepatobiliary. *Surg Clin North Am.* 2018;98(6):1251-64.
85. Kim BJ, et al. What Is the Best Pain Control After Major Hepatopancreatobiliary Surgery? *Adv Surg.* 2018;52(1):235-46.
86. Bekkali NL, Oppong KW. How to manage postcholecystectomy abdominal pain. *Frontline Gastroenterol.* 2019;12(2):145-50.
87. Zhou L, Huang J, Chen C. Most effective pain-control procedure for open liver surgery: a network meta-analysis. *ANZ J Surg.* 2018;88(12):1236-42.
88. Bosilkovska M, et al. Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications. *Drugs.* 2012;72(12):1645-69.
89. Mungroop TH, et al. Fluid and pain management in liver surgery (MILESTONE): A worldwide study among surgeons and anesthesiologists. *Surgery.* 2019;165(2):337-44.
90. Dieu A, et al. PROSPECT Working Group of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy (ESRA). Pain

- management after open liver resection: Procedure-Specific Postoperative Pain Management (PROSPECT) recommendations. *Reg Anesth Pain Med*. 2021;46(5):433-45.
91. Barazanchi AWH, et al. PROSPECT collaboration. Evidence-based management of pain after laparoscopic cholecystectomy: a PROSPECT review update. *Br J Anaesth*. 2018;121(4):787-803.
  92. Alevizos L, et al. Efficacy of incisional infiltration and intraperitoneal instillation of ropivacaine for the management of pain after laparoscopic sleeve gastrectomy: A randomised clinical trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2020;37(9):829-33.
  93. Guerra L, et al. Transversus Abdominis Plane Blocks in Laparoscopic Colorectal Surgery: Better Pain Control and Patient Outcomes with Liposomal Bupivacaine than Bupivacaine. *Am Surg*. 2019;85(9):1013-6.
  94. Horita E, et al. Effectiveness of scheduled postoperative intravenous acetaminophen for colon cancer surgery pain. *J Pharm Health Care Sci*. 2018;4(1):1-5.
  95. Joshi GP, Neugebauer EAM. Evidence-based management of pain after haemorrhoidectomy surgery. *Brit J Surg*. 2010;97(8):1155-68.
  96. Mouawad NJ, et al. Pain control with continuous infusion preperitoneal wound catheters versus continuous epidural analgesia in colon and rectal surgery: A randomized controlled trial. *Am J Surg*. 2018;215(4):570-6.
  97. Ozer A, et al. Preperitoneal catheter analgesia is an effective method for pain management after colorectal surgery: the results of 100 consecutive patients. *Local Reg Anesth*. 2014;7:53-7.
  98. Ray K, et al. Intraperitoneal local anesthesia for postoperative pain management in patients undergoing laparoscopic colorectal

- surgery: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Surg.* 2021;77(1):57-64.
99. Shady NW, et al. Effect of intraperitoneal and incisional port site lidocaine on pain relief after gynecological laparoscopic surgery: A randomized controlled study. *Middle East Fert Soc J.* 2018;23(1):63-7.
100. Simanski CJ, et al. Incidence of chronic postsurgical pain (CPSP) after general surgery. *Pain Med.* 2014;15(7):1222-9.
101. Sultan H, Zaid N, Alkafrawy A. Evaluation of intraperitoneal and preincisional port site local anesthetic use in laparoscopic cholecystectomy. *Menoufia Med J.* 2015;28(1):1-10.
102. Tikuisis R, et al. Transversus abdominis plane block for postoperative pain relief after hand-assisted laparoscopic colon surgery: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Tech Coloproctol.* 2016;20(12):835-44.
103. Tikuisis R, et al. Intravenous lidocaine for post-operative pain relief after hand-assisted laparoscopic colon surgery: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Tech Coloproctol.* 2014;18(4):373-80.
104. Tsai HC, et al. Transversus Abdominis Plane Block: An Updated Review of Anatomy and Techniques. *BioMed Res Int.* 2017;2017:1-12.
105. Vinson-Bonnet B, et al. Local infiltration with ropivacaine improves immediate postoperative pain control after hemorrhoidal surgery. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(1):104-8.
106. Sarakatsianou C, et al. Effect of pre-emptive pregabalin on pain intensity and postoperative morphine consumption after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2013;27(7):2504-11.

107. Patel AS, Abrecht CR, Urman RD. Gabapentinoid Use in Perioperative Care and Current Controversies. *Curr Pain Headache Rep.* 2022;26(2):139-144.
108. Nakhli MS, et al. Effects of Gabapentinoids Premedication on Shoulder Pain and Rehabilitation Quality after Laparoscopic Cholecystectomy: Pregabalin versus Gabapentin. *Pain Res Manag.* 2018;2018:1-6.

# APPENDIX

## A. PROFIL EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN CELECOXIB

Celecoxib adalah inhibitor *cyclooxygenase-2* selektif (COX-2) yang telah terbukti berperan sebagai analgesik yang efektif untuk meredakan nyeri pasca operasi akut. Efektivitas celecoxib untuk digunakan pada nyeri akut pasca bedah digestif telah ditunjukkan dalam berbagai penelitian penting; semua adalah uji coba acak, buta ganda dan terkontrol plasebo. Penelitian berikut memiliki durasi 3 hingga 7 hari pasca operasi. Seluruh studi menggunakan skor 11 poin untuk analisis nyeri.

### A.1. PEREDAAN NYERI

Penelitian pertama dilakukan pada 77 pasien yang menjalani operasi laparoskopi. Pasien menerima 400 mg/hari celecoxib (n=39) atau plasebo (n=38) yang diberikan pada awalnya di ruang pemulihan dan kemudian dilanjutkan 2 x 200 mg selama 3 hari pasca operasi. Luaran utama adalah waktu untuk melanjutkan diet normal ( $2\pm 2$  hari vs  $3\pm 2$  hari), buang air besar ( $2\pm 1$  hari vs  $3\pm 2$  hari) dan aktivitas fisik ( $4\pm 2$  hari vs  $6\pm 3$  hari); semua hasil klinis berbeda secara signifikan. Efek pada manajemen nyeri dinilai dengan skor nyeri dan kebutuhan rescue analgesia. Skor nyeri (VRS) pada hari pertama, kedua dan ketiga secara signifikan lebih rendah pada kelompok celecoxib vs plasebo (perbedaan pada 24 jam, 48 jam dan 72 jam = **2, 2 dan 1**). Persentase pasien yang membutuhkan rescue analgesia secara signifikan lebih rendah (**21%, 15%, 12%** vs 30%, 29%, 27% pada 24, 48 dan 72 jam).<sup>1</sup>

## **A.2. ERAS: ILEUS PERIOPERATIF**

Sebuah uji klinis terkontrol secara acak (RCT) oleh Wattchow DA dkk 2009 menentukan apakah celecoxib dosis rendah (2 x 100 mg) atau diclofenac (2 x 50 mg) sebelum operasi dan berlanjut hingga 7 hari dapat meningkatkan pemulihan gastrointestinal dan mengurangi ileus pasca operasi pada 210 pasien yang menjalani operasi bedah abdomen mayor. Hasil yang didapatkan, yakni: Pasien yang menerima celecoxib mengalami penurunan Ileus paralitik yang signifikan sebanyak 10 kali lipat dibandingkan diclofenac (**1,1% vs 10%**,  $P = 0,025$ , RR 0,20). Celecoxib dosis rendah perioperatif, tetapi bukan diklofenak, secara signifikan mengurangi perkembangan ileus paralitik setelah operasi bedah abdomen mayor. Skor nyeri, analgesia, kebutuhan transfusi dan tingkat efek samping setara antara kelompok studi.<sup>2</sup>

Analgesia multimodal sebagai bagian dari protokol ERAS menurunkan nyeri pasca operasi dan kebutuhan/penggunaan opioid, mengurangi beberapa komplikasi pasca operasi termasuk pembentukan ileus. Penggunaan terapi multimodal mempercepat kembalinya fungsi usus (indikator pemulihan) dan karena itu dapat mengurangi lama rawat inap (LOS) dan biaya rumah sakit.<sup>3</sup>

## **A.3. ERAS: KEBOCORAN ANASTOMOSIS**

Durasi penggunaan OAINS yang lebih lama berkorelasi dengan risiko kebocoran anastomosis yang lebih tinggi. Sedangkan, tidak terdapat peningkatan risiko kebocoran anastomosis pada pasien yang memakai COXIB.<sup>3</sup> Celecoxib pasca operasi 400 mg diikuti dengan 2 x 200 mg/hari selama 5 hari direkomendasikan pada pasien yang

menjalani reseksi kolorektal dimana tidak ada anastomosis dilakukan dan tidak ada kontraindikasi untuk penggunaannya.<sup>4</sup>

#### **A.4. TIDAK MENINGKATKAN RISIKO PERDARAHAN**

Pada penelitian RCT pada pasien berusia 18-55 tahun, celecoxib 600 mg BID (3-6 X dosis terapeutik) selama 10 hari menunjukkan waktu perdarahan yang serupa dengan plasebo, bahkan secara signifikan waktu perdarahan lebih lambat (minimal) dibandingkan naproxen pada hari ke-10 sebelum pemberian dosis dan pada 6 dan 8 jam pasca dosis.<sup>9</sup>

Berdasarkan meta-analisis terbaru oleh Teerawattananon C dkk 2017, didapatkan hasil bahwa COXIB yang sangat selektif tidak meningkatkan risiko perdarahan intraoperatif dan pasca operasi, atau kehilangan darah. COXIB juga tidak memiliki efek signifikan pada fungsi trombosit.<sup>10</sup>

**Ringkasan ERAS untuk Kasus Bedah Digestif sebagai berikut:** <sup>5-8</sup>

Tabel 3. Ringkasan ERAS untuk Kasus Bedah Digestif

ERAS	REKOMENDASI UNTUK BEDAH DIGESTIF	EVIDENCE LEVEL	GRADE
ERAS Pancreatoduodenectomy (Melloul 2019)	NSAID atau <b>COXIB</b> selektif dapat dimulai pasca operasi, jika fungsi ginjal baik.	SEDANG	KUAT
	NSAID & <b>COXIB</b> selektif tidak memiliki efek pada fungsi trombosit dan mengurangi kejadian gastritis dan insufisiensi ginjal.	-	-
ERAS Esophagectomy (Low 2019)	Mulailah NSAID secara individual dengan mempertimbangkan kompleksitas dan kesulitan operasi, usia dan fungsi ginjal.	SEDANG	KUAT
ERAS Colorectal (Gustafsson 2018)	Obat <b>COXIB</b> yang tidak mempengaruhi agregasi trombosit dapat digunakan jika dokter bedah mengkhawatirkan perdarahan. Parasetamol, NSAID & gabapentinoid sebelum operasi sangat <i>cost-effective</i> (hemat biaya).	-	-
	<b>Hindari opioid &amp; terapkan MMA</b> dalam kombinasi dengan analgesia spinal/epidural atau blok TAP bila diindikasikan.	SEDANG	KUAT
ERAS GI (Feldheiser 2015)	<b>MMA: NSAID &amp; COXIB</b> telah terbukti meningkatkan analgesia pasca operasi, mengurangi konsumsi opioid & beberapa efek sampingnya hingga <b>30%</b> .	-	KUAT
	Opioid harus dihindari karena dapat menunda pemulangan pasien	-	KUAT
	<b>Kebocoran Anastomosis:</b> Efek ini tampaknya spesifik molekul ( <b>diclofenac</b> dikaitkan dengan <b>risiko tertinggi</b> ) & spesifik kelas (Risiko kebocoran anastomosis dengan <b>NSAID = OR 2.13</b> , Risiko kebocoran anastomosis dengan <b>COXIB = OR 1.16</b> ).	SEDANG	-

#### **A.5. KEAMANAN KARDIOVASKULAR (KV): PRECISION TRIAL**

Pada tahun 2016, studi PRECISION (*Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen*) mempelajari keamanan dan efektivitas terintegrasi dari 3 OAINS yang umum digunakan pada sejumlah besar pasien dan memberikan informasi tentang keamanan dan efektivitas di 4 sistem utama: kardiovaskular, gastrointestinal, ginjal, dan reumatologi.<sup>11</sup>

Studi PRECISION ini menunjukkan bahwa dalam segi keamanan kardiovaskular, celecoxib telah diuji pada 24,081 pasien osteoarthritis atau rheumatoid arthritis dengan risiko kardiovaskular, yang membutuhkan OAINS jangka panjang.<sup>11</sup>

Tabel 4. Metode dan Luaran Studi PRECISION

<b>Tujuan</b>	Untuk menilai hasil CV, GI, ginjal, lainnya dengan Celecoxib vs 2 ns-NSAID
<b>Endpoint</b>	<p><b>Luaran pertama:</b> Kejadian pertama dari kejadian APTC (Kematian kardiovaskular [termasuk kematian hemoragik], infark miokard nonfatal, atau stroke nonfatal).</p> <p><b>Luaran kedua:</b> Kejadian KV utama yang merugikan (Endpoint primer + revascularisasi koroner atau rawat inap untuk angina tidak stabil atau TIA), Kejadian GI yang signifikan secara klinis.</p> <p><b>Luaran ketiga:</b> Kejadian ginjal, anemia defisiensi besi, rawat inap karena gagal jantung atau hipertensi.</p>
<b>Desain Studi</b>	Acak, Multicenter (13 negara), <i>Double-blind, Non-inferiority trial</i>
<b>Populasi</b>	<b>24.081 pasien</b> OA atau RA <b>≥18 years</b> yang membutuhkan NSAID setiap hari untuk nyeri, dengan <b>peningkatan Risiko KV</b>
<b>Terapi Acak</b>	<p><b>Celecoxib</b> 100–200 mg <b>BID</b> vs</p> <p><b>Ibuprofen</b> 600–800 mg <b>TID</b> vs</p> <p><b>Naproxen</b> 375–500 mg <b>BID</b></p> <p>Esomeprazole 20–40 mg diberikan kepada semua pasien untuk proteksi lambung.</p>
<b>Durasi Terapi</b>	Minimum follow-up: 18 bulan, pasien Event-free setelah <b>30 bulan</b> (ITT) & <b>43 bulan</b> (On-Treatment). Total durasi penelitian: <b>10 tahun</b>

Dengan dosis menengah, keamanan kardiovaskular (kematian akibat kardiovaskular, miokard infark nonfatal, dan stroke nonfatal) pada pasien yang menggunakan celecoxib secara signifikan setara (non-inferior) dibandingkan dengan ibuprofen (HR 0.81-0.85;  $P < 0.001$ ) atau naproxen (HR 0.90-0.93;  $P < 0.001$ ).<sup>11</sup>

Risiko kejadian ginjal secara **signifikan lebih rendah dengan celecoxib** dibandingkan dengan ibuprofen (HR 0.61; 95% CI: 0,44-0,85;  $P = 0,004$ ).<sup>11</sup>

Singkatnya, PRECISION Trial menunjukkan **noninferioritas celecoxib dosis sedang** dibandingkan dengan naproxen atau ibuprofen dalam kejadian kardiovaskular. Pengobatan celecoxib juga menghasilkan tingkat kejadian gastrointestinal yang lebih rendah dibandingkan naproxen atau ibuprofen dan efek samping ginjal yang lebih rendah daripada ibuprofen. Pada kelompok berisiko tinggi, seperti individu yang menjalani terapi konkomitan aspirin dan OAINS, celecoxib ditambah *proton-pump inhibitor* (PPI) merupakan kombinasi terapi yang lebih dapat ditoleransi dengan baik.<sup>11</sup>

#### **A.6. KEAMANAN GASTROINTESTINAL (GI): PRECISION-GI TRIAL**

Studi PRECISION-GI adalah uji coba terkontrol secara acak, tersamar ganda yang menganalisis 24.081 pasien. Rerata durasi pengobatan dan follow-up adalah **20,3 dan 34,1 bulan**.<sup>12</sup> Kejadian GI signifikan secara klinis (*Clinically significant GI events* (CSGIE) – kejadian perdarahan, obstruksi, perforasi dari lambung ke bawah atau ulkus simtomatik) terjadi pada **0,34%**, 0,74% dan 0,66% yang mengonsumsi celecoxib, ibuprofen, dan naproxen. HR adalah **0,43** ( $P = 0,0003$ ) celecoxib vs ibuprofen dan **0,51** ( $P = 0,004$ ) vs naproxen. Anemia defisiensi besi (IDA) pada celecoxib lebih rendah, yakni: **HR 0,43** ( $P = 0,0003$ ) vs ibuprofen; **0,40** ( $P < 0,0001$ ) vs naproxen.<sup>12</sup>

Analisis kejadian gastrointestinal memvalidasi prinsip awal hipotesis COX-1/COX-2 bahwa penghambatan selektif COX-2 seharusnya lebih sedikit merusak saluran GI, bahkan pada pasien yang menggunakan kortikosteroid atau terinfeksi *H. pylori* tetapi juga mengonsumsi PPI. Celecoxib plus esomeprazole memiliki **keamanan GI keseluruhan yang lebih baik** daripada ibuprofen atau naproxen.<sup>12</sup>

## A.7. KEAMANAN HIPERTENSI: PRECISION-ABPM TRIAL

Dalam uji klinis PRECISION-ABPM, 444 pasien dengan bukti/ peningkatan risiko penyakit arteri koroner, menerima celecoxib (100-200 mg BID), ibuprofen (600-800 mg TID), atau naproxen (375-500 mg BID). Setelah terapi 4 bulan, perubahan rata-rata Tekanan Darah Systolik (Systolic Blood Pressure/ SBP) 24 jam pada grup celecoxib, ibuprofen, dan naproxen adalah **-0,3; 3,7; dan 1,6 mmHg**.<sup>13</sup>

Tabel 5. Metode dan Luaran Studi PRECISION-ABPM

<b>Tujuan</b>	Untuk menilai efek diferensial pada BP rawat jalan Celecoxib vs naproxen dan ibuprofen
<b>Endpoint</b>	<b>Luaran primer: Perubahan rerata SBP 24 jam dari baseline pada Bulan ke-4. Analisis post hoc tambahan dilakukan untuk perbandingan terapi dari % pasien normotensif yang menjadi hipertensi pada Bulan ke-4*</b>
<b>Desain Studi</b>	Sub-studi PRECISION yang telah ditentukan sebelumnya
<b>Populasi</b>	<b>444</b> pasien OA atau RA <b>≥18 tahun</b> yang membutuhkan NSAID setiap hari untuk nyeri, dengan <b>peningkatan Risiko KV</b>
<b>Terapi Acak</b>	<b>Celecoxib</b> 100-200 mg <b>BID</b> vs <b>Ibuprofen</b> 600-800 mg <b>TID</b> vs <b>Naproxen</b> 375-500 mg <b>BID</b> Esomeprazole 20-40 mg diberikan kepada semua pasien untuk proteksi lambung.
<b>Durasi Terapi</b>	<b>4 bulan</b>

Pasien dengan baseline tekanan darah normal yang berkembang menjadi hipertensi (SBP 24 jam  $\geq 130$  dan/atau DBP  $\geq 80$  mmHg) adalah 23,2% untuk ibuprofen, 19,0% untuk naproxen, dan **10,3%** untuk celecoxib (*Odds ratio* 0,39; *P* = 0,004 vs ibuprofen dan 0,49; *P* = 0,03 vs naproxen). Dalam PRECISION-ABPM, OAINS non-selektif ibuprofen dikaitkan dengan peningkatan SBP yang signifikan, dan insiden hipertensi onset baru yang lebih tinggi.<sup>13</sup>

## **A.8. KEAMANAN HIPERTENSI: CELECOXIB VS ETORICOXIB VS OAINS**

Studi multisenter, *double-blind*, acak, terkontrol plasebo oleh Schwartz dkk menguji pemberian etoricoxib 90 mg/hari, celecoxib 2 x 200 mg/hari, dan naproxen 2 x 500 mg/hari dari 85 subjek wanita selama 15 hari, didapatkan hasil sbb:<sup>14</sup>

- a. Tekanan darah sistolik rawat jalan secara signifikan lebih tinggi untuk semua terapi vs plasebo, dengan peningkatan yang cukup besar pada etoricoxib (+ 7.7 mmHg) pada hari ke-14.<sup>14</sup>
- b. Tekanan darah diastolik rawat jalan etoricoxib (+ 3.2 mmHg) dan naproxen (+ 1.4 mmHg) secara signifikan lebih tinggi vs placebo, namun tidak demikian pada celecoxib.<sup>14</sup>

## **B. PROFIL EFEKTIVITAS DAN KEAMANAN GABAPENTINOID**

### **B.1. PROFIL FARMAKOKINETIK PREGABALIN DAN GABAPENTIN**

Baik pregabalin maupun gabapentin memiliki kelarutan yang tinggi dalam air dan diabsorpsi dengan difasilitasi oleh *transporter* LAT1.<sup>15</sup> Laju maksimum absorpsi pregabalin adalah 3 kali lipat dibandingkan dengan gabapentin. Pada individu yang sehat, pregabalin mencapai konsentrasi puncak di darah dalam **1 jam**, sedangkan gabapentin memerlukan waktu 3 jam. Lokasi penyerapan gabapentin utamanya terjadi pada usus halus dan sebagian kecil kolon, sedangkan lokasi penyerapan pregabalin terjadi pada area yang lebih luas yang mencakup usus halus dan kolon asendens.<sup>15</sup>

Pregabalin memiliki bioavailabilitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan gabapentin. Dosis paling rendah gabapentin adalah 100 mg tiap 8 jam, memiliki bioavailabilitas sekitar 60% dan turun hingga 27% pada dosis 2700 mg tiap 8 jam.<sup>15</sup> Pregabalin memiliki bioavailabilitas di atas

90% pada seluruh rentang dosis (75-900 mg/hari).<sup>16</sup> Baik pregabalin dan gabapentin diekskresi melalui ginjal sehingga memerlukan penyesuaian dosis pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal.<sup>15</sup>

## **B.2. EFEKTIVITAS DAN PROFIL KEAMANAN PREGABALIN**

Dari segi profil keamanan, setelah penggunaannya dalam jangka waktu lama dan tersebar di seluruh dunia, pregabalin secara umum dapat ditoleransi dengan baik. Sebagian besar efek samping yang dialami pasien berupa efek samping ringan-sedang, terkait dengan besarnya dosis, biasanya bersifat sementara, muncul pada awal pengobatan dan akan menghilang setelah 1-2 minggu penggunaan.<sup>18</sup> Efek samping tersering dari pregabalin serupa dengan gabapentin, yaitu rasa mengantuk, pusing, gangguan keseimbangan, serta edema pada ekstremitas.<sup>17</sup>

Seperti telah dikemukakan sebelumnya, baik pregabalin maupun gabapentin merupakan rekomendasi terapi lini pertama dalam mengurangi nyeri neuropatik. Pregabalin dari hasil studi memiliki onset kerja yang lebih cepat dan efektivitas yang lebih baik, serta interaksi obat yang lebih sedikit.<sup>15-18</sup>

## **KESIMPULAN**

Celecoxib memiliki efektivitas dan manfaat antara lain: onset cepat, minimal perdarahan, konsumsi opioid lebih rendah, serta angka kejadian ileus dan kebocoran anastomosis lebih rendah dibandingkan ns-OAINS dan plasebo.<sup>1-10</sup> Sedangkan, profil keamanan celecoxib pada GI dan renal lebih baik dibandingkan ns-OAINS, kejadian kardiovaskular setara dibandingkan ns-OAINS, dan kejadian hipertensi lebih rendah

dibandingkan ns-OAINS dan COXIB lain.<sup>11-14</sup> Selain itu, celecoxib merupakan oral COXIB yang direkomendasikan dalam ERAS protocol untuk kasus bedah digestif dan bedah lainnya.<sup>5-8,20</sup>

Pregabalin dan gabapentin merupakan obat golongan gabapentinoid yang digunakan sebagai terapi lini pertama nyeri neuropatik.<sup>21</sup> Dari segi farmakokinetik, pregabalin memiliki bioavailabilitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan gabapentin.<sup>16</sup> Pregabalin memiliki onset kerja yang lebih cepat, serta interaksi obat yang lebih sedikit,<sup>15-18</sup> sehingga seringkali dalam praktik klinis diperlukan peralihan obat dari gabapentin ke pregabalin untuk menghasilkan luaran yang lebih baik pada pasien-pasien yang tidak mengalami perbaikan respons klinis secara adekuat dengan pemberian gabapentin.<sup>19</sup>

## DAFTAR PUSTAKA APPENDIX

1. White PF, et al. Effect of short-term postoperative celecoxib administration on patient outcome after outpatient laparoscopic surgery. *Can J Anesth*. 2007;54(5):342-8.
2. Wattchow DA, et al. Clinical trial: the impact of cyclooxygenase inhibitors on gastrointestinal recovery after major surgery—a randomized double blind controlled trial of celecoxib or diclofenac vs. placebo. *Aliment Pharm Ther*. 2009;30(10):987-98.
3. Simpson JC, Bao X, Agarwala A. Pain management in enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols. *Clin Colon Rect Surg*. 2019;32(02):121-8.
4. Sawyer J, et al. Enhanced recovery after surgery guideline: Perioperative pain management in patients having elective colorectal surgery. *Ann Royal Coll Surg Engl*. 2013;583(8):1-22.
5. Melloul E, et al. Guidelines for Perioperative Care for Pancreatoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations 2019. *World J Surg*. 2020;44:2056-84.
6. Low DE, et al. Guidelines for Perioperative Care in Esophagectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg*. 2019;43:299-330.
7. Guftasson UO, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations: 2018. *World J Surg*. 2019;43(3):659-95.
8. Feldheiser A, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesth Scand*. 2016;60(3):289-334.

9. Leese PT, et al. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(2):124-32.
10. Teerawattananon C, et al. Risk of perioperative bleeding related to highly selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2017;46(4):520-8.
11. Nissen SE, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *New Engl J Med*. 2016;375(26):2519-29.
12. Yeomans ND, et al. Randomised clinical trial: gastrointestinal events in arthritis patients treated with celecoxib, ibuprofen or naproxen in the PRECISION trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(11):1453-63.
13. Ruschitzka F, et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: The PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) trial. *Eur Heart J*. 2017;38(44):3282-92.
14. Schwartz JI, et al. Effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs on urinary sodium excretion, blood pressure, and other renal function indicators in elderly subjects consuming a controlled sodium diet. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(12):1521-31.
15. Bockbrader HN, et al. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(10):661-9.
16. Pfizer Indonesia. Local Product Document Pregabalin. Jakarta: PT Pfizer Indonesia; 2019.

17. Gilron I, Flatters SJ. Gabapentin and pregabalin for the treatment of neuropathic pain: A review of laboratory and clinical evidence. *Pain Res Manag.* 2006;11(Suppl A):16A-29A.
18. Freynhagen R, et al. A comprehensive drug safety evaluation of pregabalin in peripheral neuropathic pain. *Pain Pract.* 2015;15(1):47-57.
19. Toth C. Substitution of gabapentin therapy with pregabalin therapy in neuropathic pain due to peripheral neuropathy. *Pain Med.* 2010;11(3):456-65.
20. Abington Jefferson Health. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) – Guide for Colorectal Surgery 2018. Available at: <https://www.abingtonhealth.org/app/files/public/e5bccefc-52c7-46c0-b599-46f6c846f59c/Eras-Guide-Colorectal-Surgery.pdf> [Accessed on 1 June 2022]
21. Mathieson S, et al. Pregabalin and gabapentin for pain. *BMJ.* 2020;369:1-9.

