

PENELITIAN

PERBANDINGAN EFEKTIVITAS PENAMBAHAN TRAMADOL
0,125 MG/KG BB/JAM DENGAN TRAMADOL BOLUS
INTERMITTEN 50MG PER 6 JAM PADA PASIEN YANG
MENDAPATKAN FENTANIL 1 MG/KG BB/ JAM UNTUK
PENANGANAN NYERI PASCA OPERASI

Wahyu Noegroho, Yusmein Uyun*, Untung Widodo*

Peserta program pendidikan dokter spesialis I Anestesiologi dan Terapi Intensif
FK UGM / RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

*Dokter anestesi dan staff pengajar program pendidikan dokter spesialis I Anestesiologi dan
Terapi Intensif FK UGM / RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

ABSTRAK

Latar belakang : Efektivitas Penggunaan Tramadol dikombinasi dengan fentanyl sebagai multimodal untuk terapi nyeri pasca operasi.

Tujuan : Penelitian bertujuan membandingkan efektivitas penambahan tramadol secara drip kontinu 0,125mg/KgBB/Jam dengan penambahan tramadol secara bolus 50 mg tiap 6 jam pada pasien dengan fentanyl 1 µg/KgBB/Jam sebagai analgesi pasca operasi

Metode : Penelitian randomized controlled trial ini melibatkan 32 pasien yang menjalani operasi (Onkologi, Ginekologi dan Laminektomi) dengan anestesi umum. Sampel di bagi menjadi 2 kelompok yakni kelompok Tramadol Bolus (TB=16 pasien) dan kelompok Tramadol Kontinu (TK=16 pasien). Seluruh pasien mendapat fentanyl kontinu 1µg/KgBB/Jam pasca operasi. Perlakuan pada Kelompok TK adalah penambahan tramadol kontinu 0,125mg/KgBB/Jam. Perlakuan pada Kelompok TB adalah penambahan Tramadol Bolus 50 mg per 6 jam. Efektifitas kedua kelompok dibandingkan berdasarkan VAS (Visual Analogue Scale) pada interval jam ke-0, ke-6 dan jam ke-12.

Hasil : Tidak ada perbedaan bermakna secara klinis pada skor VAS pada kelompok TK dibandingkan kelompok TB pada menit ke-0, jam ke-6 dan jam ke-12 ($p>0.05$, $p<0.05$). Frekuensi penambahan tambahan fentanyl rescue pada jam ke-6 pada kelompok TB adalah 6 pasien (37,5%), (VAS 4, 3 pasien), (VAS 5, 2 pasien), (VAS 6, 1 pasien). Dan pada kelompok TK adalah 3 pasien (18,8%), (VAS 4, 1 pasien), (VAS 5, 1 pasien), (VAS 6, 1 pasien). Kemudian pada jam ke-12 pada kelompok TB adalah 2 pasien (12,5%), (VAS 4, 2 pasien) dan pada kelompok TK 3 pasien (18,8%), (VAS 4, 2 pasien), (VAS 5, 1 pasien).

Kesimpulan : Penambahan tramadol 0,125 mg/KgBB/jam memberikan efektivitas analgesi sama baik secara klinis dibandingkan tramadol bolus intermiten 50 mg per 6 jam pada pasien yang mendapatkan fentanyl 1 µg/KgBB/ jam untuk penanganan nyeri pasca operasi.

Kata kunci : anestesi umum, efektivitas analgesi, tramadol, fentanyl, nyeri pasca operasi

ABSTRACT

Background : The effectiveness of tramadol and fentanyl as multimodal pain therapy after surgery

Objective : The aim of this study is to compare the effectiveness of the addition of a continuous drip of tramadol is 0,125mg/kgbw /hour on a continuous fentanyl 1 ug/kg/h after the addition of bolus tramadol 50mg given every 6 hours in patients with fentanyl 1 ug/kgbw/hour as analgesia post operation.

Methods : Thirty two patients who underwent surgery (oncology, gynecology and laminectomy) under general anesthesia were enrolled.. Samples were randomly divided into 2 groups TB and TK, each group contained 16

patients. In TK group got tramadol 0,125mg/kgbw/hour on a continuous fentanyl 1µg/kgbw/hour. TB group got Bolus tramadol 50 mg per 6 hours on a continuous fentanyl 1µg/kgbw/hour.

Results: No significant clinical difference between VAS score TK Group and TB Group on minute 0, hour 6th and hour 12th ($p > 0.05$, $p < 0.05$). Frequencies of additional fentanyl rescue at first 6 hour in TB group was 6 patients (37.5%), (VAS 4, 3 patients), (VAS 5, 2 patients), in TK group was 3 patients (18.8%), (VAS 4, 1 Patient), (VAS 5, 1 patient), (VAS 6, 1 patient). Additional of fentanyl rescue at second 6 hours in TB Group were 2 patients (12.5%), (VAS 4, 2 patients), in TK Group was 3 patients (18,8%), (VAS 4, 2 patients), (VAS 5, 1 patient).

Conclusion: The addition of tramadol 0.125 mg/kgbw/h give the same effectiveness in clinical analgesia than tramadol intermittent bolus of 50 mg/6 hours in patients who received fentanyl 1 ug/kgbw/h for the treatment of postoperative pain.

Keywords: general anestesi, effectiveness analgesi, tramadol, fentanyl, postoperative pain

PENDAHULUAN

Nyeri hampir selalu merupakan manifestasi dari semua proses patologis¹. Penanganan nyeri yang efektif dengan efek samping yang sedikit akan mempercepat pemulihan dan kepulangan pasien dari rumah sakit². Kenyamanan pasien adalah hal yang paling penting sehingga analgetik yang adekuat sangat dibutuhkan pada periode pasca bedah³. Diperkirakan 70-80% dari pasien setelah pembedahan mengalami nyeri sedang sampai berat, sekalipun mendapatkan obat-obat analgesik⁴. Nyeri pasca pembedahan dapat menyebabkan respon segmental dan supra- segmental refleks yang dapat berefek pada sistem pernafasan, kardiovaskular, pencernaan, urin, neuro-endokrin⁵.

Analgesi setelah pembedahan dapat dicapai dengan menggunakan beragam opioid dengan rentang sifat farmakodinamik dan farmakokinetik yang luas. Efektifitas pemakaian opioid sebagai analgesi pasca bedah sudah diakui namun juga dijumpai efek samping terutama pada pasien dengan usia tertentu seperti pada anak-anak ataupun orang tua⁶. Penggunaan analgesi tunggal untuk mengatasi nyeri sedang sampai nyeri berat pasca operasi terbukti tidak adekuat untuk mencapai analgesi yang optimal. Multimodal analgesi saat ini direkomendasikan untuk keefektifan kontrol nyeri pasca operasi³.

Ada beberapa cara yang digunakan dalam penatalaksanaan nyeri pasca operasi, namun banyak penelitian yang mendukung prinsip penggunaan analgesia yang menggunakan lebih dari satu modalitas atau multimodal analgesi. Penggunaan multimodal memungkinkan terjadi efek samping obat yang rendah karena terjadi pengurangan dosis

pada masing-masing obat dari setiap obat yang digunakan untuk penatalaksanaan nyeri pasca operasi⁸.

Tramadol merupakan analgesi lemah dan bekerja pada reseptor GABA-nergik, noradrenergik dan sistem serotonin. Tramadol merupakan opioid pilihan yang digunakan untuk mengatasi nyeri ringan sampai sedang dan tidak menyebabkan depresi nafas dibanding morfin⁹. Keunggulannya adalah tidak menyebabkan depresi nafas namun tramadol memiliki efikasi yang rendah pada nyeri hebat dibanding golongan morfin¹⁰. Tramadol tidak hanya berikatan pada reseptor μ namun berinteraksi langsung pada sistem saraf pusat dengan menghambat *re-uptake* noradrenalin dan serotonin¹¹. Keunikan tramadol membuat tramadol sebagai obat yang banyak dipakai untuk mengatasi nyeri pasca operasi. Pada beberapa penelitian klinis terbukti tramadol merupakan analgesi yang aman dan efektif¹².

Perubahan-perubahan dalam kadar plasma terkait dengan pemberian bolus dapat menyebabkan sedasi yang berlebihan dan depresi nafas saat kadar plasma mencapai puncaknya dan analgesia yang tidak adekuat saat kadar plasma paling rendah⁶. Teknik alternatif dalam pemberian obat yang menyediakan kadar plasma narkotik terapeutik dapat digunakan dengan aman untuk menghindari hal tersebut. Hal ini termasuk pemberian intravena yang kontinyu, injeksi subkutan atau analgesia kendali pasien¹².

METODE

Penelitian ini merupakan uji klinis dengan *randomized controlled trial* dengan menetapkan

2 kelompok terpilih untuk membandingkan efektivitas tramadol kontinu dan intermiten. Kelompok TK adalah penambahan tramadol kontinu 0,125mg/KgBB/Jam (16 pasien), sedangkan kelompok TB adalah penambahan Tramadol Bolus 50 mg per 6 jam (16 pasien). Setelah mendapat persetujuan Komite Etik, pasien yang telah terdaftar rencana operasi elektif (Onkologi, Ginekologi dan Laminektomi) dengan anestesi umum, dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium, dan bila masuk dalam kriteria inklusi maka penderita diberikan penjelasan mengenai prosedur penelitian. Apabila pasien setuju maka diminta menandatangani surat persetujuan dan dianjurkan puasa 8 jam sebelum operasi. Kelompok TK mendapatkan tramadol kontinu 0,125mg/KgBB/Jam ditambah fentanyl 1 µg/KgBB/Jam. Kelompok TB mendapatkan Tramadol Bolus 50 mg per 6 jam ditambah fentanyl 1 µg/KgBB/Jam. Mulai dilakukan pada menit ke 0 pengukuran dan pencatatan skor VAS, tekanan darah, *Mean Arterial Preassure* (MAP), laju nadi, dan skor *Pasca Operative Nausea and Vomiting* (PONV). Di bangsal pada jam ke 6, dan

jam ke 12 pasca operasi, dilakukan pengukuran dan pencatatan skor VAS, tekanan darah, *Mean Arterial Preassure* (MAP), laju nadi, dan skor PONV. Jika pasien merasakan nyeri pasca operasi atau skor VAS > 3, maka diberikan fentanyl intravena sebagai *rescue analgetic*, sampai pasien tidak merasa nyeri atau VAS ≤ 3, dan jika mual dan muntah diberikan ondansetron 4 mg.

Data hasil penelitian di analisis menggunakan perangkat lunak SPSS 23. Untuk menguji perbedaan rata-rata variabel penelitian yang bersifat numerik antara 2 kelompok dilakukan uji statistik *independent t-test* bila sebaran data normal dan menggunakan *Mann Whitney test* bila sebaran data tidak normal. Untuk mengetahui kemaknaan perbedaan proporsi antar kelompok digunakan statistik *chi-square test*.

HASIL

Hasil uji statistik terhadap data demografi subjek penelitian meliputi usia, berat badan, tinggi badan, BMI, jenis operasi dan klasifikasi status fisik ASA dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Data Demografi

Karakteristik Pasien	Kelompok		p
	TB	TK	
Usia	49,00 ± 11,69	48,81 ± 11,73	0,964
Tinggi badan	156,5 ± 4,39	157,19 ± 3,83	0,785
Berat badan	54,69 ± 9,43	55,5 ± 7,09	0,641
BMI	22,28 ± 3,44	22,44 ± 2,59	0,878
Jenis kelamin	Laki-laki Perempuan	3 (18,8%) 13 (81,3%)	0,433
ASA	1 2	6 (37,5%) 10 (62,5%)	0,710
Jenis Operasi	Debulking tumor s/d rawat terbuka Eksisi luas, biopsi Hemiglosectomy Hemimandibulektomy dextra Ismolobektomy Laminectomy Laminectomy stabilisasi MRM Re laparotomi	4 (25,1%) 2 (12,5%) 0 (0,0%) 1 (6,3%) 0 (0,0%) 1 (6,3%) 2 (12,5%) 2 (12,5%) 1 (6,3%)	0,457

Karakteristik Pasien	Kelompok				p
	TB		TK		
TAH BSO	1	(6,3%)	1	(6,3%)	
Total maxillectomy+ pemasangan obturator	1	(6,3%)	0	(0,0%)	
Total thyroidektomy	3	(18,8%)	1	(6,3%)	
Wertheim	1	(6,3%)	0	(0,0%)	

Ket: Uji t independent; Uji Chi-Square

Berdasarkan tabel 4 diketahui bahwa rerata usia pada kelompok TB 49,00 tahun dan kelompok TK 48,81 tahun. Rerata BMI kelompok TB 22,28 dan kelompok TK 22,44. Sebagian besar pasien dari kedua kelompok adalah perempuan (62,5% dan 81,3%) dengan status ASA 2 (68,8% dan 62,5%). Jenis operasi yang paling banyak adalah debulking tumor (25,1% dan 18,8%).

Nilai p >0,05 pada masing-masing karakteristik yang berarti tidak terdapat perbedaan yang bermakna karakteristik pasien dari kedua kelompok/homogen.

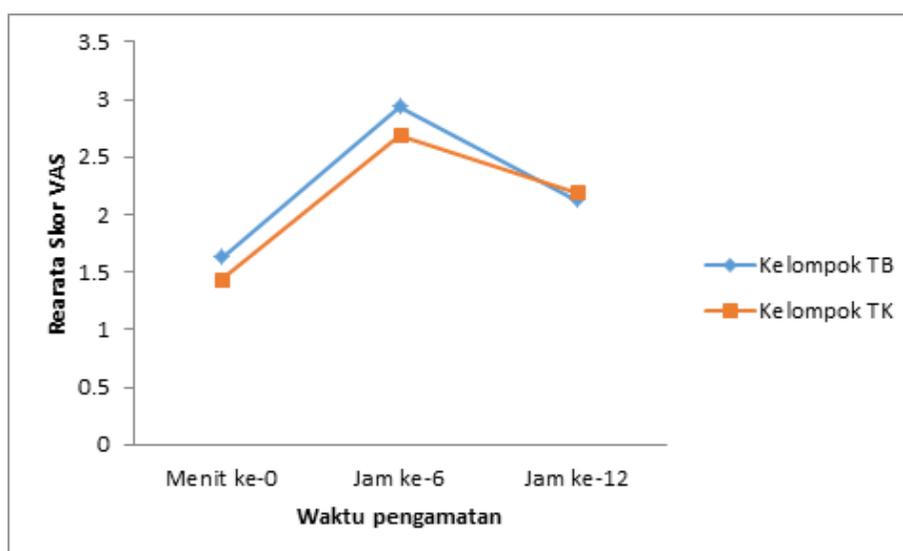
Dalam penelitian ini meliputi perbandingan efektivitas analgesi dari masing-masing kelompok intervensi yang digambarkan menggunakan nilai VAS pada masing-masing kelompok. Nilai VAS dinilai mulai dari menit ke-0, jam ke-6, jam ke-12 yang dapat dilihat pada tabel 5. Dan jumlah tambahan analgetik fentanyl (rescue analgetik) yang dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 5. Skor VAS

Skor VAS	Kelompok		p
	TB	TK	
Menit ke-0	1,63 ± 0,72	1,44 ± 1,37	0,558
Jam ke-6	2,94 ± 1,57	2,69 ± 1,45	0,643
Jam ke-12	2,13 ± 1,03	2,19 ± 1,28	0,937

Ket: Uji Mann Whitney

Analisis menggunakan *Mann Whitney-U Test* untuk variabel VAS. Berdasarkan tabel 5 di atas diketahui bahwa rerata skor VAS kelompok TB dan TK pada menit ke-0 (1,63±0,72 vs 1,44±1,37), jam ke-6 (2,94±1,57 vs 2,69±1,45) dan jam ke-12 (2,13±1,03 vs 2,19±1,28). Hasil tersebut menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna rerata skor VAS antara kelompok TB dan TK p>0,05. Adapun secara grafis sebagai berikut:



Gambar 9. Grafik Skor VAS antara Kelompok TB dan TK dari berbagai waktu pengamatan

Tabel 6. Pemberian Fentanyl

Waktu		Kelompok		p
		TB	TK	
Menit ke-0	Ya	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1,000
	Tidak	16 (100,0%)	15 (93,8%)	
Jam ke-6	Ya	6 (37,5%)	3 (18,8%)	0,433
	Tidak	10 (62,5%)	13 (81,3%)	
Jam ke-12	Ya	2 (12,5%)	3 (18,8%)	1,000
	Tidak	14 (87,5%)	13 (81,3%)	

Ket: Uji Chi-Square

Analisis menggunakan *Chi-Square* untuk variabel tambahan fentanyl. Berdasarkan tabel 6 diketahui bahwa pada menit ke-0 tidak ada pasien yang mendapat tambahan fentanyl pada kelompok TB sedangkan kelompok TK hanya 1 pasien (6,3%). Pemberian tambahan fentanyl pada jam ke-6 pada kelompok TB sebanyak 6 pasien (37,5%) diantaranya dengan VAS 4 ada 3 pasien, VAS 5 ada 2 pasien, VAS 6 ada 1 pasien. Dan pada kelompok TK 3 pasien (18,8%) diantaranya dengan VAS 4 - 6 masing masing 1 pasien. Kemudian pada jam ke-12 pada

kelompok TB adalah 2 pasien (12,5%) dengan VAS 4 dan pada kelompok TK 3 pasien (18,8%) dengan VAS 4 ada 2 pasien, VAS 5 ada 1 pasien. Hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna pemberian tambahan fentanyl antara kelompok tramadol secara bolus dan kelompok tramadol secara kontinyu $p > 0,05$.

VAS awal, lama operasi, respon hemodinamik, PONV, jumlah tambahan ondansetron disajikan dalam tabel 7, 8, 9 dan 10 :

Tabel 7. Karakteristik Klinis Pasien

Karakteristik Klinis Pasien		Kelompok		p
		TB	TK	
VAS awal	0	11 (68,8%)	11 (68,8%)	0,908
	1	4 (25,0%)	3 (18,8%)	
	2	1 (6,3%)	2 (12,5%)	
PONV awal	Tidak ada mual	16 (100,0%)	16 (100,0%)	
Lama operasi		126,56 ± 60,46	149,06 ± 99,82	0,762
TDS (mmHg)		124,44 ± 13,06	124,69 ± 13,71	0,958
TDD (mmHg)		75,13 ± 10,58	74,13 ± 9,82	0,784
Nadi (x/menit)		87,56 ± 12,49	82,00 ± 10,17	0,177

Ket: Uji Mann Whitney; Uji T independent

Pada tabel 7 diketahui bahwa skor VAS nyeri awal dari kedua kelompok berada pada skor 0 (68,8%). Seluruh pasien dari kedua kelompok tidak mengalami mual. Rerata lama operasi pada kelompok tramadol secara bolus adalah 126,56 menit dan kelompok tramadol secara kontinyu adalah 149,06 menit. Rerata tekanan darah sistolik dari kedua kelompok adalah 124,44 dan 124,69 mmHg dengan tekanan darah diastolik 75,13 dan 74,13 dan dengan denyut nadi 87,56 dan 82,00. Tidak

ada perbedaan yang bermakna $p > 0,05$ skor VAS awal, PONV awal, lama operasi, tekanan darah, dan nadi dari kedua kelompok.

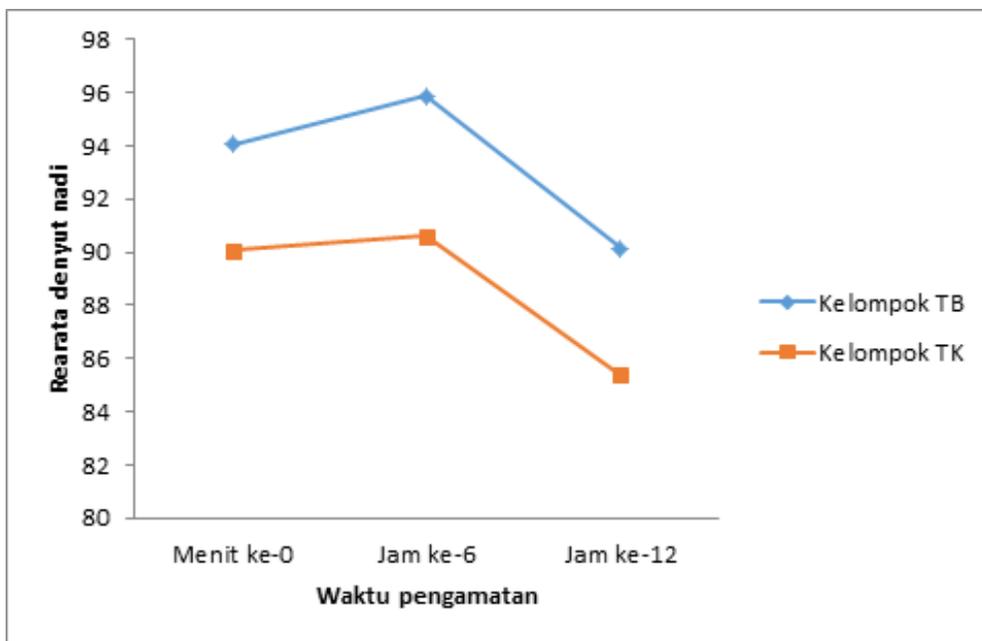
Tabel 8. Laju Nadi

Nadi	TB	TK	p
Menit ke-0	94,06 ± 10,35	90,06 ± 13,66	0,358
Jam ke-6	95,88 ± 7,46	90,63 ± 12,75	0,165
Jam ke-12	90,13 ± 6,22	85,38 ± 7,83	0,067

Ket: Uji t independent

Analisis menggunakan *independent t-test* untuk variabel laju nadi. Pada tabel 8 antara kelompok TB dan TK diketahui bahwa rerata laju nadi pada menit ke-0 dari (94,06±10,35 vs 90,06±13,66), pada jam ke-6 (95,88±7,46 vs 90,63±12,75), dan

jam ke-12 (90,13±6,22 vs 85,38±7,83). Hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna rerata denyut nadi antara kelompok tramadol secara bolus maupun secara kontinyu ($p > 0,05$). Secara grafis disajikan pada grafik berikut:



Gambar 10. Grafik Laju Nadi antara Kelompok Tramadol secara Bolus dan Kontinyu dari berbagai waktu pengamatan (tidak ada perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok).

Tabel 9. PONV

PONV		Kelompok		p
		TB	TK	
Menit ke-0	Tidak ada mual	16 (100,0%)	13 (81,3%)	0,073
	Mual saja	0 (0,0%)	3 (18,8%)	
Jam ke-6	Tidak ada mual	5 (31,3%)	12 (75,0%)	0,025*
	Mual saja	7 (43,8%)	2 (12,5%)	
	mual disertai <i>retching</i>	1 (6,3%)	1 (6,3%)	
	muntah	3 (18,8%)	1 (6,3%)	
Jam ke-12	Tidak ada mual	8 (50,0%)	13 (81,3%)	0,079
	mual saja	6 (37,5%)	2 (12,5%)	
	mual disertai <i>retching</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	muntah	2 (12,5%)	1 (6,3%)	

Ket: Uji Mann Whitney

* : perbedaan statistik signifikan pada kedua kelompok

Analisis menggunakan *Mann Whitey-U Test* untuk variabel PONV. Berdasarkan tabel 9 diketahui bahwa sebagian besar pasien tidak mengalami mual pada kelompok TB (100,0%) maupun TK (81,3%) pada menit ke-0 dan pada jam ke-12 kelompok TB

sebanyak 8 pasien (50,0%) dan kelompok TK 13 pasien (81,3%).

Hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna $p > 0,05$ PONV antara kelompok TB dan kelompok TK pada menit ke-0

dan jam ke-12. Sedangkan pada jam ke-6 kelompok TB yang tidak ada mual ada 5 pasien (31,3%) sedangkan pada kelompok TK ada 12 pasien (75,0%), yang mengalami mual saja pada kelompok TB ada

7 pasien (43,8%) dan ada 2 pasien (12,5%) pada kelompok TK. Ini yang menunjukkan perbedaan yang bermakna $p=0,025$.

Tabel 10. Pemberian Ondansetron

	Pemberian Ondansetron		Kelompok		p
	TB		TK		
Menit ke-0	Ya	0 (0,0%)	0 (0,0%)		1,000
	Tidak	16 (100,0%)	16 (100,0%)		
Jam ke-6	Ya	3 (18,8%)	1 (6,3%)		0,600
	Tidak	13 (81,3%)	15 (93,8%)		
Jam ke-12	Ya	2 (12,5%)	1 (6,3%)		1,000
	Tidak	14 (87,5%)	15 (93,8%)		

Ket: Uji Chi-Square

Analisis menggunakan *Chi-Square Test* untuk variabel tambahan ondansetron. Pada tabel 10 terlihat bahwa tidak ada pasien yang mendapat tambahan ondansetron pada menit ke-0 baik kelompok TB maupun TK. Pada jam ke-6 dari kelompok TB sebanyak 3 pasien (18,8%) dan kelompok TK 1 pasien (6,3%). Pada jam ke-12 dari kelompok TB sebanyak 2 pasien (12,5%) dan kelompok TK 1 pasien (6,3%). Hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna pemberian ondansetron pada kelompok TB maupun kelompok TK $p>0,05$.

PEMBAHASAN

Data karakteristik subjek penelitian meliputi usia, berat badan, tinggi badan, BMI, jenis diagnosis, jenis operasi, VAS awal dan klasifikasi ASA antara kelompok TB dan TK tidak menunjukkan perbedaan bermakna ($p>0,05$). Dengan demikian, karakteristik subjek penelitian pada dua kelompok dapat dikatakan homogen dan layak untuk dibandingkan.

Faktor-faktor yang diperkirakan mempunyai pengaruh terhadap nyeri pasca operasi antara lain: nyeri sebelum operasi, kecemasan, umur, kegemukan, ketakutan akan operasi, jenis operasi, serta lama operasi¹³. Faktor-faktor tersebut dapat menyebabkan bias pada hasil penelitian yang dapat diminimalkan dengan randomisasi, sehingga dianggap faktor-faktor tersebut terbagi merata pada dua kelompok. Pada tabel data demografi tidak didapatkan perbedaan yang bermakna

pada kedua kelompok, jadi kedua kelompok bisa dibandingkan.

Perbandingan efektivitas kelompok TB dan kelompok TK pada pasien yang mendapatkan fentanyl 1 µg/KgBB/ jam untuk penanganan nyeri pasca operasi diukur dengan parameter nilai VAS dan penambahan rutin fentanyl. Nilai VAS Score dibawah 4 dikatakan sebagai nyeri ringan, nilai antara 4 – 7 dinyatakan sebagai nyeri sedang dan diatas 7 dianggap sebagai nyeri hebat¹⁴. Dari hasil penelitian ini, didapatkan nilai VAS Score pasien kelompok TK dan kelompok TB pada menit ke-0, jam ke-6 dan jam ke-12 pasca operasi, dimana hasil tersebut menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna rerata skor VAS nyeri antara kelompok TB dan TK $p>0,05$. Selain penilaian VAS Score, parameter efektivitas penatalaksanaan nyeri juga diukur dari jumlah tambahan analgetik yang diberikan.

Pada penelitian ini penambahan analgetik fentanyl pada pasien kelompok TB dan kelompok TK pada menit ke-0, jam ke-6 dan jam ke-12. Hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna pemberian tambahan fentanyl antara kelompok TB dan kelompok TK $p>0,05$.

Efek opioid dalam hal ini fentanyl dan tramadol disebabkan oleh ikatan dengan reseptor opioid. Aktivasi reseptor opioid presinaps menghasilkan penurunan konduktansi kanal kalsium dan penurunan influks kalsium yang menyebabkan penurunan produksi neurotransmitter. Hal ini akan menurunkan sinyal nyeri yang dihantarkan neuron

aferen primer ke neuron aferen sekunder. Sedangkan aktivasi reseptor opioid postsinaps di neuron aferen sekunder akan menyebabkan hiperpolarisasi dan penurunan potensial aksi.

Penelitian sebelumnya yang membandingkan secara langsung penambahan tramadol secara kontinu dan secara bolus adalah sebagai berikut. Penelitian yang pernah dilakukan oleh Rud *et al* yang meneliti pemberian analgesi dengan kontinu tramadol memberi efek analgesi lebih baik daripada dengan bolus tramadol³⁵. Penelitian juga pernah dilakukan oleh Unlugenc, *et al* pada tramadol 0,2mg/kg dan remifentanyl 0,2ug/kg di grup TR yang menghasilkan nilai VAS 2-4 tercapai pada 2-6 jam pertama. Pada penelitian ini nilai rerata VAS pada kelompok TK berturut turut pada jam ke-6 dan jam ke-12 pasca operasi adalah $2,69 \pm 1,45$ dan $2,19 \pm 1,28$.

Nilai rerata VAS awal pre operasi pada kelompok TB dan TK adalah 0-2. Sesuai dengan prosedur penelitian, *rescue* analgetik diberikan sewaktu-waktu saat nilai VAS lebih dari 3. *Rescue* analgetik fentanil sebagian besar diberikan pada periode jam ke 6 dan jam ke 12 pasca operasi. Dan bila sewaktu-waktu pasien merasakan nyeri dalam periode 6-24 jam pasca operasi, pasien dapat melaporkan keluhan kepada perawat bangsal. Perawat bangsal kemudian melaporkan kepada peneliti saat pasien mengalami nyeri saat istirahat maupun saat gerakan ringan dengan nilai VAS >3. Kemudian diberikan fentanil intravena sampai dengan tidak nyeri lagi sebagai *rescue* analgetik.

Kekurangan utama metode nilai VAS dalam menilai efektivitas analgesi adalah masih sedikitnya informasi yang menghubungkan antara hasil penelitian yang bermakna secara statistik dengan bermakna secara klinis, dalam hal ini adalah penurunan pengalaman nyeri pada pasien¹⁶. Untuk mengatasi permasalahan ini, dikenalkan istilah perbedaan minimal nilai VAS yang dapat menghasilkan perbedaan secara klinis¹⁷.

Pada periode menit ke-0 pasca operasi, pasien pada kelompok TB tidak ada yang mendapatkan *rescue* analgetik, sedangkan dengan pasien pada kelompok TK yang mendapatkan tambahan *rescue* analgetik ada 1 pasien dengan nilai $p=1,000$. Kemudian pada periode jam ke-6 pasca operasi, pasien pada kelompok TB yang mendapatkan

tambahan *rescue* analgetik sebanyak 6 pasien dibandingkan pasien pada kelompok TK yang mendapatkan tambahan *rescue* analgetik sebanyak 3 pasien dengan nilai $p=0,433$. Demikian pula pada periode jam ke-12, pasien pada kelompok TB yang mendapatkan tambahan *rescue* analgetik sebanyak 2 pasien dibandingkan pasien pada kelompok TK yang mendapatkan tambahan *rescue* analgetik sebanyak 3 pasien dengan nilai $p=1,000$.

Pada tabel 6 diketahui penelitian ini secara statistik rerata VAS kelompok TB dan TK pada jam ke-6 adalah $2,94 \pm 1,57$ dan $2,69 \pm 1,45$ hasil tersebut menunjukkan hasil tidak ada perbedaan bermakna. Tetapi secara klinis pada kedua kelompok ada 6 pasien (37,5%) dan 3 pasien (18,8%), ini menunjukkan bahwa kelompok TK pada jam ke-6 lebih efektif untuk penanganan nyeri pasca operasi. Sedangkan pada menit ke-0 dan jam ke-12 menunjukkan hasil tidak ada perbedaan bermakna secara statistik maupun klinis untuk kedua kelompok.

Cedera jaringan akan menyebabkan respon pengaktifan *simpato neural* dan *neuroendokrin* pada nyeri yang tidak terkontrol yang pada akhirnya menyebabkan beberapa respon seperti; takikardi dan hipertensi³³. Pada penelitian ini terjadi perubahan respon hemodinamik dan penurunan respon hemodinamik pada tekanan darah (sistolik dan diastolik), MAP dan seperti laju nadi yang diukur sebelum operasi, menit ke-0, jam ke-6 dan jam ke-12 pasca operasi, tidak menunjukkan perbedaan bermakna pada kedua kelompok penelitian ($p > 0,05$).

Pada penelitian ini pasien yang diberikan tramadol tidak terdapat perbedaan bermakna pada tekanan darah sistolik, diastolik dan nadi. Hal ini disebabkan karena tramadol bekerja sentral pada neurotransmitter noradrenergik dan serotonergik dengan meningkatkan aktivitas saraf penghambat monoaminergik menyebabkan terhambatnya transmisi nyeri sehingga tekanan darah tidak akan meningkat¹⁸. Kadar puncak plasma tramadol pada pemberian oral 100 mg adalah 0.31 ± 0.08 mg/L dengan asumsi bahwa farmakokinetik pemberian oral dan intravena tidak berbeda secara signifikan. Maka perkiraan konsentrasi plasma pada dosis yang diberikan yakni 0.125 mg/kgBB intravenous tramadol kontinu adalah 0.225 mg/L. Sebagai kesimpulan

bahwa dengan dosis kontinu tramadol 0.125mg/KgBB telah mampu memberikan efek terapi sebagai antinyeri.

Kekurangan nilai VAS dalam menilai efektivitas analgesi adalah masih sedikitnya informasi yang menghubungkan antara hasil penelitian yang bermakna secara statistik dengan bermakna secara klinis, dalam hal ini adalah penurunan pengalaman nyeri pada pasien¹⁶.

Menurut WHO nyeri pasca operasi penyebab dari respon stres dan alasan humanitas maka nyeri operasi harus di tanggulangi berbeda dengan nyeri kronik berdasar three step analgesic ladder. Nyeri pasca operasi yang berat berlangsung 24 jam, prinsip terapi nyeri akut adalah *descending the ladder*. Pada penelitian ini pengamatan VAS dilakukan selama 12 jam pasca operasi yang di mulai dari menit ke-0, ada 32 sample yang diambil dari kedua kelompok pada menit ke-0 sampai jam ke-12 rata rata menunjukkan VAS < 3 ada 27 pasien dan masih ada 5 pasien yang menunjukkan VAS > 3. Kekurangan penelitian ini data yang di ambil dari menit ke-0 sampai jam ke-12 dan ada sisa waktu kurang lebih selama 12 jam lagi di mana pasien bisa mengalami nyeri yang sama ataupun nyeri yang lebih hebat.

Pemberian tramadol terbukti menyebabkan mual dan muntah sebagai salah satu efek samping obat ini. Pada penelitian ini, tidak mengalami mual pada menit ke-0 untuk kelompok TB (100%) maupun kelompok TK (81,3%) dan jam ke-12 kelompok TB (50%) maupun kelompok TK (81,3%) tidak terdapat perbedaan yang bermakna $p > 0,05$ pada kedua kelompok. Sedangkan pada jam ke-6 ada 7 pasien (43,8%) yang mengalami mual untuk kelompok TB dan 12 pasien (75,0%) pada kelompok TK yang menunjukkan perbedaan yang bermakna $p = 0,025$. Untuk pasien yang mendapatkan tambahan ondansetron pada kelompok TB ada 5 pasien pada jam ke-6 sebanyak 3 pasien (18,8%) dan jam ke-12 sebanyak 2 pasien (12,5%). Pada kelompok TK ada 2 pasien yang masing masing 1 pasien pada jam ke-6 dan jam ke-12. Ada perbedaan yang bermakna pada PONV yaitu pada jam ke-6 kasus mual muntah lebih banyak pada kelompok TB.

Rendahnya kejadian mual muntah di kelompok TK pada penelitian ini karena sudah diencerkan.

Meskipun demikian, investigasi tentang mual muntah pasca operasi bukan merupakan tugas mudah karena banyak sekali faktor yang memengaruhinya mulai dari faktor pasien, penggunaan obat anestesi dan keadaan intraoperatif¹⁹. Penelitian ini belum melakukan kontrol terhadap sebagian faktor tersebut seperti penggunaan obat premedikasi, kondisi hidrasi intraoperatif.

Tipe operasi pada penelitian ini adalah Onkologi, Ginekologi, Laminektomi yang dilakukan dengan anestesi umum. Dari ketiga tipe operasi tersebut, jenis operasi yang dilakukan beragam antara lain Total Thyroidektomi, MRM, TAH BSO, Hemiglosectomy, Laminectomy, Hemimandibulektomi, Debulking tumor, Wertheim, Ismolobektomy, Eksisi luas, Total Maxillectomy dan Re-laparotomy. Stratifikasi tidak dilakukan pada kedua kelompok perlakuan, hal ini menyebabkan perbandingan kelompok menjadi kurang spesifik tidak berdasar tipe operasinya. Beragamnya tipe operasi menyebabkan penilaian VAS pasca operasi menjadi kurang akurat. Hal ini yang membuat bias pada hasil penelitian yang menjadi salah satu penyebab hipotesis negative.

SIMPULAN

Tidak terbukti lebih baik penambahan tramadol 0,125 mg/KgBB/jam memberikan efektivitas analgesi daripada tramadol bolus intermiten 50 mg per 6 jam pada pasien yang mendapatkan fentanil 1 $\mu\text{g}/\text{KgBB}/\text{jam}$ untuk penanganan nyeri pasca operasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kehlet, H., Holte, K., 2001. Effect Of Post Operative Analgesia on Surgical Outcome. *Br. J. Anesthesia*; 87:62-72
2. Buvanendran, A., dan Kroin, J.S., 2009. Multimodal Analgesia For Controlling Acute Post Operative Pain. *Current Opinion in Anesthesiology*. 22:588-93
3. Jin, F dan Chung, F., 2001. Multimodal Analgesia For Post Operative Pain Control. *J. Clin Anesthesia*; 13:524-39
4. Niyama, Y., Kawamata, T., Shimizu, H., 2005. The Addition of Epidural morphine to

- Ropivacaine improves epidural analgesia after lower abdominal surgery. *Can J Anesth*; 52: 181-185
5. Ramkumar, V, Prasad, KN., 2006. Post Operative Pain Management. *Indian Journal of Anesthesia*; 50(5):345-54
 6. Barcia, E, Martin, A, Azuora, M., 2007. Tramadol and hyoscine N-Butyl Bromide combine in infusion solutions: Compability and Stability. *Support Care Cancer*; 15(1): 57-62
 7. Srivastava, M., Singh, M., Kapoor, D., 2012. Current Concept Pain Management in Orthopaedic Surgeries: A Major Concern, Department of Anaesthesia and Intensive Care Government Medical College and Hospital, Sector 32, Chandigarh, *Pb Journal of Orthopaedics*, Vol-XIII, No.1. p. 30-39.
 8. Duthie, DJR., 2000. Remifentanil and Tramadol: Recent advances in opioid pharmacology. *Br. J. Anesthesia*; 81: 51-57
 9. Rose, JB, Finkel, JC, Medve, RA., 2003. Oral Tramadol for treatment of pain 7-30 days duration in children. *Anesth Analg*; 96:78-81
 10. Lehmann, KA. 2000. Tramadol in Acute Pain. *Drugs*; 53:25-33
 11. Sayyid, S, Sleiman, D., 2000. Epidural Tramadol for post operative pain after caesarian section. *Can J Anesthesia*; 46:731-35
 12. Smith, G., Kumar, N., 2003. Post operative pain in patient in Rowbathan DJ ed. *Clinical pain management: acute pain*, Arnold London, 2003, 16: 305 – 324
 13. Wu, C.L., Raja, S.N., 2011, Treatment of Acute Postoperative Pain, *Lancet* 377: 2215–25
 14. Kasjmir Y., 2004. Penatalaksanaan nyeri akut: *multimodal analgesia*, Temu ilmiah reumatologi dan Kursus nyeri Ikatan Reumatologi Indonesia, p. 189.
 15. Rud, U., Fisher, M.V., Meweb, R., Paravicini, D., 1994. Post Operative Analgesia with Tramadol Continuous Infusion versus Repetitive Bolus Administration. *Anesthetist*, 43(5): 316-21
 16. Kelly AM., 2001. The minimum clinically significant difference in visual analogue scale pain score does not differ with severity of pain. *Emerg Med J*, 18, pp. 205-7
 17. Kelly AM. 1998. Does the clinically significant difference in VAS pain score differ with age, gender or cause of pain?. *Acad Emerg Med*, 5, pp.1086-90
 18. Long J, Yue Y. Patient Controlled Intravenous Analgesia with Tramadol for Labor Pain Relief. *Chin med J*. 2003;116(11):1752-5.
 19. Tramèr MR. Strategies for postoperative nausea and vomiting. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004;18:693-701.
-