

Perbandingan Gabapentin 600 mg dengan 1.200 mg per Oral Preoperatif terhadap Nilai *Visual Analogue Scale* dan Pengurangan Kebutuhan Petidin Pascaoperasi pada Modifikasi Mastektomi Radikal

Ardi Zulfariansyah, A. Muthalib Nawawi, Tatang Bisri

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Gabapentin mempunyai efek antihiperalgnesia, antialodinia, dan antinosiseptif. Penelitian ini bertujuan untuk menilai efek gabapentin 600 mg dan 1.200 mg per oral preoperatif terhadap nilai *visual analogue scale* (VAS) dan pengurangan kebutuhan petidin pascaoperatif. Penelitian dilakukan secara uji acak terkontrol buta ganda terhadap 38 orang pasien di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung pada Mei-September 2010. Pasien dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok gabapentin 600 mg dan gabapentin 1.200 mg. Penilaian skala nyeri dilakukan dengan menggunakan nilai VAS. Data hasil penelitian dianalisis menggunakan Uji Mann-Whitney dengan tingkat kepercayaan 95% dan dianggap bermakna bila nilai $p < 0,05$. Hasil penelitian didapatkan nilai VAS saat diam dan saat mobilisasi berbeda bermakna ($p < 0,05$). Kelompok gabapentin 1.200 mg lebih sedikit diberikan analgetik petidin tambahan (10,5% vs 15,8%), tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna ($p = 0,631$). Simpulan penelitian ini adalah gabapentin 1.200 mg per oral preoperatif lebih baik bila dibandingkan dengan 600 mg dalam mengurangi nilai VAS pascaoperatif pada operasi modifikasi radikal mastektomi, namun tidak mengurangi kebutuhan petidin.

Kata kunci: Gabapentin, kebutuhan petidin, *visual analogue scale*

The Comparison between 600 mg with 1,200 mg Gabapentin per Oral Pre operatively on Visual Analog Scale and Reduction of Post operative Pethidine Requirement on Modified Radical Mastectomy

Abstract

Gabapentin is a GABA analog which has the effect of anti hyperalgnesia, anti allodynia, and anti nociceptive. This research was conducted in order to assess the effect of 600mg and 1,200 mg gabapentin given preoperatively to assess visual analogue scale (VAS) score and reduction of pethidine requirement. The study was done by conducting a double blind randomized controlled trial on 38 patients, aged 18-65 years, with ASA physical status I-II. Patients were divided into two groups: 600 mg gabapentin and 1,200 mg gabapentin group. The quality of pain was assessed using VAS score. The results were statistically analyzed using Mann-Whitney Test with 95% confidence interval and considered significant if p value < 0.05 . From the results, the VAS values obtained at rest and during mobilization were significantly different ($p < 0.05$). The 1,200 mg gabapentin group received less additional pethidine (10.5% vs 15.8%), although no significant difference was shown ($p = 0.631$). The conclusion of this study is that administration of 1,200 mg gabapentin per oral pre operatively is better when compared to 600 mg in reducing post operative visual analog scale score in modified radical mastectomy. However, it do not reduce the need for analgesic significantly.

Key words: Gabapentin, post operative pethidine requirement, visual analog scale

Korespondensi: Ardi Zulfariansyah, dr., SpAn, M.Kes, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung, Jl. Pasteur No. 38, Bandung 40161, Tlp/Fax 022-2038285/022-203 8056, Mobile 08127247789, Email ardizulfariansyah@yahoo.co.id

Pendahuluan

Pemberian analgesia multimodal dengan cara menggunakan kombinasi obat analgetik golongan opioid dengan nonopioid bertujuan meningkatkan efikasi analgetik, mengurangi kebutuhan opioid, dan juga mengurangi efek samping opioid.¹

Konsep terbaru dari analgesia pascaoperatif multimodal adalah dengan mengombinasikan beberapa jenis analgetik seperti opioid, obat antiinflamasi nonsteroid, parasetamol, ketamin dosis rendah, dan juga pemberian anestesi lokal perioperatif. Obat-obat tersebut masing-masing memiliki keterbatasan, sehingga terus dikembangkan penelitian untuk mendapatkan obat adjuvan yang mempunyai efek analgetik, dapat meningkatkan kualitas analgesia opioid, mengurangi kebutuhan opioid, mencegah atau mengurangi toleransi opioid, mengurangi level kecemasan, serta mempunyai batas keamanan yang lebar. Obat yang diduga memenuhi profil tersebut adalah gabapentin.^{2,3}

Gabapentin memiliki struktur bangun yang analog dengan *gamma amino butyric acid* (GABA) yang mempunyai efek antialodinia, antihiperalgnesia, serta antinosiseptif sehingga dapat digunakan sebagai salah satu pilihan untuk penatalaksanaan nyeri pascaoperatif.²

Dosis gabapentin yang direkomendasikan untuk penatalaksanaan nyeri akut adalah 300–1.200 mg sebagai dosis tunggal. Hampir semua penelitian yang menggunakan gabapentin pada rentang dosis itu menunjukkan efektif untuk pengelolaan nyeri akut dengan menurunkan nilai skala analog visual/*visual analog scale* (VAS) serta mengurangi kebutuhan analgetik pascaoperasi. Sampai saat ini belum terdapat konsensus tentang dosis optimal gabapentin untuk mendapatkan efek obat yang diinginkan. Kondisi ini dikarenakan penelitian sebelumnya belum difokuskan pada hubungan antara dosis dan respons yang diinginkan. Saat ini, dosis obat maksimal yang dianjurkan tidak melebihi 1.200 mg, hal ini karena potensi untuk timbul efek samping akan menjadi lebih besar.^{2,4}

Pada penelitian farmakokinetik gabapentin menunjukkan absorpsi gabapentin bergantung

pada besar dosis. Semakin besar dosis yang diberikan maka absorpsi akan semakin besar, namun sifat ini hanya terjadi pada pemberian gabapentin sampai dosis 600 mg. Pemberian gabapentin dengan dosis yang lebih besar dari 600 mg menunjukkan penurunan absorpsi. Bioavailabilitas gabapentin akan berbanding terbalik dengan besar dosis yang diberikan. Semakin besar dosis yang diberikan maka bioavailabilitas akan semakin kecil. Penelitian farmakodinamik di atas memberikan indikasi bahwa pada pemberian dosis lebih dari 600 mg tidak lagi menunjukkan hubungan antara besar dosis dan respons obat yang diberikan.²

Operasi mastektomi sering menimbulkan morbiditas yang tinggi. Lebih dari 50% pasien yang menjalani operasi mastektomi mengalami nyeri pascaoperatif yang berkembang menjadi nyeri kronik akibat nyeri akut pascaoperatif yang tidak tertangani dengan baik. Hal ini akan memberikan dampak lebih lanjut pada pasien berupa keterbatasan aktivitas fisik dan stres emosional akibat nyeri kronik yang diderita. Pengobatan yang sering diberikan apabila nyeri kronik ini terjadi antara lain gabapentin. Pemberian gabapentin preoperatif pada pasien yang akan menjalani pembedahan mastektomi sebenarnya akan memberikan manfaat yang lebih besar lagi, di samping dapat mengurangi nyeri akut pascaoperatif juga berguna untuk pencegahan nyeri kronik yang sering timbul.^{5,6}

Subjek dan Metode

Penelitian ini bersifat eksperimental dengan uji acak terkontrol buta ganda (*double blind randomized controlled trial*). Pemilihan subjek penelitian berdasarkan kriteria inklusi, yaitu pasien yang dirawat di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung yang akan menjalani operasi modifikasi mastektomi radikal elektif dengan anestesi umum, status fisik ASA I–II (*American Society of Anesthesiologist*), berusia 18–65 tahun. Kriteria eksklusi yaitu terdapat riwayat alergi terhadap opioid, riwayat asma, insufisiensi renal, sedang mendapatkan terapi analgetik (opioid, antiinflamasi nonsteroid/AINS), tramadol, parasetamol, dan juga sedang

mendapat terapi *calcium channel blocker* dan antiepileptik.

Jumlah sampel ditentukan dengan rumus perbedaan proporsi efektivitas dua tindakan dengan tingkat kepercayaan 95% dan besar uji kekuatan adalah 90%. Dari rumus tersebut didapatkan jumlah sampel ialah 17 untuk tiap kelompok perlakuan, kemudian ditambah 10% kemungkinan pengeluaran sampel sehingga jumlah sampel tiap kelompok yaitu 19 orang sehingga jumlah seluruh sampel 38 orang.

Analisis statistik dari data hasil penelitian menggunakan *student's t-test*, chi-kuadrat, dan Uji Mann-Whitney dengan tingkat kepercayaan 95% dan dianggap bermakna apabila $p < 0,05$. Data disajikan dalam rata-rata (*mean*) serta dianalisis menggunakan program *statistical product and service solution (SPSS) 11,0 for windows*.

Setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung, dilakukan kunjungan preoperatif satu hari menjelang operasi dan dijelaskan kepada pasien mengenai operasi serta penelitian yang akan dilaksanakan, cara penilaian VAS, dan dilakukan penilaian tingkat kecemasan pasien.

Semua pasien dipuaskan dari makanan padat selama 6 jam sebelum operasi serta air bening selama 2 jam. Randomisasi sampel dilakukan dengan menggunakan tabel bilangan random, kemudian sampel ini dibagi menjadi 2 (dua) kelompok, setiap kelompok terdiri atas 19 pasien, yaitu kelompok 600 (gabapentin 600 mg) serta kelompok 1.200 (gabapentin 1.200 mg). Kedua kelompok ini mendapatkan pemberian premedikasi lorazepam (ativan) 0,5 mg pada malam dan juga pagi hari. Dua jam sebelum induksi, pada pasien kelompok 600 diberikan kapsul gabapentin 600 mg dan kelompok 1.200 diberikan gabapentin 1.200 mg. Saat di ruang operasi, pasien berbaring terlentang, kemudian dipasang alat pantau serta dicatat data kesadaran, tekanan darah, laju nadi, laju napas, dan juga saturasi oksigen. Selanjutnya, dipasang kateter intravena 18G.

Sebelum induksi pasien diberikan cairan pengganti puasa dengan infus Ringer laktat

10 mL/kgBB. Saat induksi pasien diberikan propofol 2 mg/kgBB, petidin 1 mg/kgBB, serta atrakurium 0,5 mg/kgBB, 3 menit kemudian dilakukan laringoskopi-intubasi. Pemeliharaan anestesi menggunakan enfluran 2 vol% serta $N_2O:O_2$ 50%. Analgetik pertolongan diberikan bila nadi dan atau tekanan darah meningkat lebih dari 20% dari nilai sebelum operasi. Pada akhir operasi diberikan antagonis pelumpuh otot dengan neostigmin 0,5 mg dan juga sulfas atropin dosis 0,25 mg. Analgetik pascaoperatif diberikan melalui infus kontinu petidin 75 mg dalam larutan NaCl 0,9% dengan kecepatan 15 tetesan per menit.

Setelah diekstubasi, pasien dipindahkan ke ruang pemulihan dan diobservasi selama 24 jam. Penilaian nyeri pascaoperasi dilakukan menggunakan nilai *visual analog scale (VAS)* pada saat 1, 2, 3, dan 4 jam pertama, kemudian saat 8, 12, 16, 20, dan juga 24 jam. Pencatatan skor nyeri, laju nadi, tekanan darah, SpO_2 , laju napas, efek samping, penggunaan petidin tambahan, dan juga jumlah total penggunaan petidin dilakukan selama 24 jam. Bila nilai VAS lebih dari 3 diberikan analgetik penyelamatan dengan petidin 0,5 mg/kgBB.

Hasil

Subjek penelitian dibagi secara acak tersamar ganda ke dalam 2 kelompok, yaitu kelompok gabapentin 600 mg dan kelompok gabapentin 1.200 mg. Tiap kelompok terdiri atas 19 subjek penelitian.

Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa untuk variabel usia, berat badan, tinggi badan, *body mass index (BMI)*, lama operasi, dan juga pendidikan pada kedua kelompok perlakuan tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$) sehingga subjek yang diteliti homogen dan layak untuk dibandingkan (Tabel 1).

Tingkat ansietas kedua kelompok penelitian secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$; Tabel 2).

Berdasarkan perhitungan statistik didapat bahwa sebagian besar nilai VAS saat diam (VAS 0) berbeda bermakna ($p < 0,05$) yaitu pada VAS 0 saat 1, 2, 3, 4, dan 8 jam. Pada saat diam

Tabel 1 Karakteristik Umum Subjek Penelitian Kedua Kelompok Perlakuan

Karakteristik	Gabapentin 600 mg (n=19)	Gabapentin 1.200 mg (n=19)	Nilai p
Usia (tahun)			0,554
Rata-rata (SD)	47,4 (9,2)	29,0	
Rentang	30-65	15-60	
Berat badan (kg)			0,775
Rata-rata (SD)	53,9 (5,6)	61	
Rentang	48-66	50-66	
Tinggi badan (cm)			0,390
Rata-rata (SD)	157,7 (6,8)	160	
<i>Body mass index</i> /BMI (kg/m ²)			0,096
Rata-rata (SD)	21,66 (1,5)	22,5 (1,5)	
Rentang	18-24	20-25	
Pendidikan			0,404
SD	3	4	
SMP	9	5	
SMA	7	10	
Lama Operasi			0,392
Rata-rata (SD)	163,42 (12,6)	157,74 (17,6)	
Rentang	145-195	105-180	

Keterangan: Nilai p pada variabel pendidikan dihitung berdasar uji chi-kuadrat. Nilai p pada usia dan BMI dihitung berdasarkan uji-t. Tinggi badan, berat badan, dan lama operasi dihitung berdasarkan Uji Mann-Whitney. Nilai p bermakna bila $p < 0,05$

atau beristirahat secara keseluruhan rentang nilai VAS didapatkan antara 0 sampai 3 pada kelompok 600, serta rentang 0 sampai 2 pada kelompok 1.200 (Tabel 3).

Nilai VAS saat mobilisasi antara kelompok gabapentin 600 mg dan gabapentin 1.200 mg menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$) pada sebagian besar pengukuran, yaitu pada pengukuran jam ke-1, 2, 3, 4, 8, 20, serta 24. Rentang nilai VAS saat mobilisasi (VAS 1) pada

kelompok gabapentin 600 mg adalah 0-5 dan kelompok gabapentin 1.200 mg berada pada rentang 0-4 (Tabel 4).

Pada kelompok 600 terdapat 3 orang yang mendapat petidin tambahan, sedangkan pada kelompok 1.200 hanya 2 orang. Penambahan analgetik pada kedua kelompok tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik ($p > 0,05$; Tabel 5).

Pada penelitian ini didapatkan temuan lain

Tabel 2 Perbandingan Tingkat Ansietas pada Kedua Kelompok Perlakuan

Ansietas	Gabapentin 600 mg (n=19)	Gabapentin 1.200 mg (n=19)	Nilai p*
Tidak	2	3	
Ringan	9	11	0,315
Sedang	8	5	

Keterangan: *Nilai p dihitung dengan Uji Mann-Whitney

Tabel 3 Perbandingan Nilai VAS Saat Diam (VAS 0) Kedua Kelompok Perlakuan

Waktu Pengukuran	Rentang Nilai VAS 0		Nilai p
	Gabapentin 600 mg (n=19)	Gabapentin 1.200 mg (n=19)	
T ₀	0-2	0-2	0,238
T ₁	1-3	1-2	0,000
T ₂	1-3	0-2	0,007
T ₃	1-3	0-2	0,001
T ₄	1-2	0-2	0,000
T ₈	0-2	0-1	0,013
T ₁₂	0-2	0-2	0,133
T ₁₆	0-2	0-2	0,083
T ₂₀	0-2	0-1	0,402
T ₂₄	0-1	0-1	0,749

Keterangan: T₀ = saat masuk RR, T₁ = jam ke-1, T₂ = jam ke-2, T₃ = jam ke-3, dan seterusnya

efek samping berupa mual, muntah, pusing, serta mengantuk. Kejadian efek samping ini lebih banyak pada kelompok yang menerima gabapentin 600 mg bila dibandingkan dengan kelompok yang menerima gabapentin 1.200 mg (Tabel 6).

Pembahasan

Karakteristik umum pasien kedua kelompok

perlakuan, yaitu kelompok gabapentin 600 mg dan juga kelompok gabapentin 1.200 mg tidak menunjukkan perbedaan statistik yang bermakna dalam hal usia, tinggi badan, berat badan, BMI, pendidikan, serta lama operasi. Hal ini menunjukkan bahwa sampel penelitian ini relatif homogen secara statistik ($p > 0,05$), sehingga kedua kelompok layak dibandingkan.

Salah satu faktor yang sering memengaruhi persepsi seseorang terhadap nyeri adalah

Tabel 4 Perbandingan Nilai VAS Mobilisasi (VAS 1) Kedua Kelompok Perlakuan

Nilai VAS 1	Gabapentin 600 mg (n=19)	Gabapentin 1.200 mg (n=19)	Nilai p
T0	0-2	0-2	0,350
T1	1-3	1-3	0,010
T2	2-5	1-4	0,000
T3	2-3	1-3	0,001
T4	1-3	1-2	0,002
T8	1-3	0-2	0,000
T12	1-2	1-3	0,057
T16	1-3	0-3	0,189
T20	0-3	0-2	0,020
T24	1-2	0-1	0,010

Keterangan: T0=saat masuk RR, T1= 1 jam, T2=2 jam, dan seterusnya. Nilai p dihitung berdasarkan uji-t. Bermakna bila $p < 0,05$

Tabel 5 Perbandingan Pemakaian Analgetik Tambahan Kedua Kelompok Perlakuan

Tambahan Analgetik	Gabapentin 600 mg (n=19)	Gabapentin 1.200 mg (n=19)	Nilai p*
Tidak mendapat	16	17	0,631
Mendapat	3	2	

Keterangan: *Nilai p dihitung dengan uji chi-kuadrat

Tabel 6 Perbandingan Efek Samping pada Kedua Kelompok Perlakuan

Efek Samping	Gabapentin 600 mg (n=19)	Gabapentin 1.200 mg (n=19)
Pusing	3	7
Mual	6	7
Muntah	0	1
Mengantuk	4	8

ansietas. Umumnya diyakini bahwa ansietas akan meningkatkan persepsi nyeri. Penelitian sebelumnya menunjukkan hubungan yang erat antara ansietas dan nyeri. Tingkat ansietas preoperatif berhubungan dengan skala nyeri pascaoperasi.⁸

Sampai saat ini masih sangat sedikit teori yang menjelaskan mekanisme di dalam otak akibat pengaruh ansietas terhadap sensitivitas nyeri. Salah satu penelitian mengungkapkan mekanisme neural yang menjelaskan bahwa ansietas meningkatkan stimulasi nosiseptif yang akan menimbulkan hiperalgesia sehingga meningkatkan nyeri.⁷

Pada penelitian ini didapatkan pengukuran tingkat ansietas preoperatif kedua kelompok yang tidak berbeda bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Hasil pengukuran ini menunjukkan bahwa tingkat ansietas pada kedua kelompok homogen sehingga layak untuk dibandingkan.

Penggunaan gabapentin pada penelitian ini bermanfaat pula untuk mengatasi keadaan ansietas pasien. Pada penelitian sebelumnya telah dibuktikan bahwa gabapentin memiliki efek ansiolitik tanpa efek amnesia berlebihan. Penurunan derajat ansietas oleh gabapentin akan memberi kontribusi dalam mengurangi nyeri pascaoperasi.⁸

Gabapentin adalah obat yang saat ini telah

banyak dipakai dan efektif untuk mengatasi berbagai nyeri kronik, seperti nyeri neuropatik, neuralgia pascaherpetik, neuropati diabetik, nyeri inflamasi, nyeri sentral, serta trigeminal neuralgia. Dewasa ini penggunaan gabapentin telah diperluas untuk pengelolaan nyeri dalam kondisi akut terutama pada pengelolaan nyeri pascaoperatif. Keadaan ini didasarkan dugaan bahwa terdapat proses yang saling tumpang tindih pada patofisiologi antara nyeri akut dan nyeri kronik. Karakteristik nyeri neuropatik adalah alodinia dan hiperalgesia, tetapi tanda-tanda ini sering kali terdapat pula pada nyeri yang terjadi setelah trauma serta pembedahan.

Meskipun nyeri pascaoperatif merupakan nyeri nosiseptif yang melibatkan stimulus dari mekanoreseptor perifer, tetapi nyeri ini juga melibatkan mekanisme inflamasi, neurogenik, serta viseral yang berkontribusi untuk terjadi nyeri akut.^{1,4,9}

Nyeri yang timbul setelah trauma, tindakan bedah, atau pada proses peradangan dapat diperberat alodinia (nyeri yang timbul akibat stimuli *non-noxious*) serta hiperalgesia (nyeri berlebihan yang disebabkan stimulus noxius) yang dapat bertahan dalam waktu bervariasi. Efek hiperalgesia atau alodinia dapat terjadi akibat dari peningkatan sensitivitas nosiseptor (sensitisasi perifer) atau peningkatan respons neuron pada susunan saraf pusat (sensitisasi sentral). Sensitisasi perifer ditimbulkan saat terjadi jejas jaringan dan berlangsung dalam jangka waktu yang singkat. Sensitisasi sentral terjadi dalam waktu yang lebih lama dimulai sejak *input* stimuli noxius menuju susunan saraf pusat yang berlangsung dalam hitungan jam bahkan dapat sampai berminggu-minggu. Hiperlgesia setelah terjadi jejas pada jaringan berlangsung dalam kurun waktu yang lama dan menetap yang pada proses penyembuhan

sangat sulit untuk dicegah serta diobati dan kemungkinan akan berkembang menjadi nyeri kronik pascaoperasi.³

Gabapentin mempunyai efek antialodinia dan juga antihiperalgnesia dengan mengurangi hipereksitasi di kornu dorsalis akibat trauma jaringan. Proses sensitisasi sentral pada neuron merupakan hal penting dalam proses terjadi nyeri kronik, dan juga nyeri pascatrauma serta pascaoperatif. Reduksi pada proses sensitisasi sentral yang disebabkan efek antihiperalgnesia yang dimiliki gabapentin akan mengurangi nyeri akut pascaoperasi.²

Gabapentin memiliki struktur yang analog dengan neurotransmitter GABA, namun tidak berikatan dengan reseptor GABA melainkan berikatan dengan reseptor subunit $\alpha_2\delta$ *voltage-gated calcium channels* presinaptik yang akan menimbulkan efek antinosiseptik dengan cara menghambat influk kalsium dan menghambat pelepasan neurotransmitter eksitatori seperti substansi P dan kalsitonin pada jaras nyeri.²

Pemberian gabapentin bila dikombinasikan dengan analgetik yang sama-sama mempunyai efek antinosiseptif diharapkan menghasilkan efek sinergis. Penelitian yang telah dilakukan sebelum ini membuktikan bahwa gabapentin mempunyai efek yang sinergistik dengan aksi opioid. Kombinasi gabapentin dan opioid akan meningkatkan efek analgetik opioid, sehingga dapat memberikan efek analgetik yang lebih baik apabila dibandingkan dengan pemberian opioid tunggal. Keuntungan lain yang didapat dari kombinasi gabapentin dan opioid selain kontrol nyeri yang lebih baik adalah terjadi pengurangan opioid yang dibutuhkan sehingga efek samping yang terjadi akibat penggunaan opioid menjadi lebih kecil.¹

Penatalaksanaan nyeri yang adekuat dapat diketahui dengan cara melakukan penilaian dan juga pengukuran derajat nyeri. Pengukuran derajat nyeri harus dilakukan secara regular dan berulang sehingga akan membantu kita untuk mengetahui adekuat atau tidak terapi analgetik yang telah kita berikan. Pengukuran nyeri lebih baik apabila dilakukan pada posisi statis maupun dinamis (bergerak). Pengukuran nyeri statis berhubungan dengan kemampuan pasien untuk dapat beristirahat, sedangkan

pengukuran nyeri yang dinamis berhubungan dengan hiperalgnesia mekanik dan menentukan apakah analgesia yang diberikan cukup untuk fungsi penyembuhan.

Pada penelitian ini dilakukan pengukuran derajat nyeri memakai skala analog visual/ *visual analogue scale* (VAS) yang dilakukan pada saat diam (VAS 0) serta saat mobilisasi (VAS 1) dengan gerakan abduksi ekstremitas atas sejauh 90 derajat. Berdasarkan pada hasil penelitian didapatkan bahwa pada pengukuran VAS saat diam didapatkan perbedaan antara kedua kelompok perlakuan. Pada kelompok gabapentin 600 mg secara statistik mempunyai nilai VAS yang lebih tinggi dengan rentang VAS 0–3 bila dibandingkan dengan kelompok gabapentin 1.200 mg dengan rentang VAS 0–2 pada waktu pengukuran T1 sampai dengan T8. Begitu pula dengan nilai VAS saat mobilisasi didapatkan bahwa nilai VAS pada kelompok gabapentin 600 mg mempunyai rentang 0–5, sedangkan pada kelompok gabapentin 1.200 mg dengan rentang VAS yang lebih rendah 0–4. Uji Mann-Whitney membuktikan bahwa perbedaan tersebut bermakna secara statistik pada waktu pengukuran T1 sampai dengan T8, T20, dan T24.

Perhitungan statistik terhadap perbedaan nilai VAS di antara kedua kelompok perlakuan memang menunjukkan perbedaan bermakna, namun bila dinilai secara klinis maka nilai VAS antara kedua kelompok perlakuan walaupun memiliki rentang nilai yang berbeda (kelompok gabapentin 600 mg dengan rentang VAS diam 0–3, sedangkan kelompok gabapentin 1.200 mg dengan rentang VAS diam 0–2) sebenarnya mempunyai kualitas nyeri yang secara klinis berada dalam rentang yang sama, yaitu tidak ada nyeri sampai dengan nyeri ringan. Begitu pula pada nilai VAS saat mobilisasi dengan rentang VAS 0–5 pada kelompok gabapentin 600 mg dan rentang VAS 0–4 pada kelompok gabapentin 1.200 mg juga sebenarnya kualitas nyeri yang secara klinis berada dalam rentang yang sama, yaitu tidak nyeri sampai dengan nyeri sedang.

Penilaian derajat nyeri memakai nilai VAS sebaiknya disertai dengan penilaian kebutuhan analgetik untuk menilai kemampuan analgetik

memberikan analgesia yang adekuat selama waktu tertentu secara kontinu. Pada kelompok gabapentin 600 mg, pemberian analgetik petidin pertolongan diberikan pada 3 orang pasien, sedangkan pada kelompok gabapentin 1.200 mg diberikan pada 2 orang pasien yang secara statistik perbedaan ini tidak bermakna ($p>0,05$).

Hasil pengukuran dengan nilai VAS memang menunjukkan bahwa kelompok gabapentin 600 mg memiliki nilai VAS yang lebih tinggi apabila dibandingkan dengan kelompok 1.200 mg yang berbeda menurut statistik. Walaupun secara statistik nilai VAS kedua kelompok ini berbeda, tetapi kebutuhan analgetik petidin antara kedua kelompok tersebut tidak berbeda. Walaupun terdapat perbedaan nilai VAS secara statistik, tetapi secara klinis kedua kelompok tersebut tidak menunjukkan kualitas nyeri yang jauh berbeda sehingga analgetik petidin yang dibutuhkan antara kedua kelompok juga tidak jauh berbeda.

Perbedaan nilai VAS tersebut berhubungan dengan dosis obat yang diberikan. Penelitian farmakokinetik pada gabapentin menunjukkan bahwa absorpsi gabapentin sangat bergantung dosis obat. Semakin besar dosis yang diberikan maka absorpsi gabapentin akan semakin besar, namun sifat ini hanya terjadi pada pemberian gabapentin sampai dosis 600 mg. Pemberian gabapentin lebih dari 600 mg menunjukkan terjadi penurunan absorpsi. Bioavailabilitas gabapentin berbanding terbalik dengan dosis yang diberikan. Semakin besar dosis obat maka bioavailabilitas semakin kecil. Hasil penelitian farmakokinetik tersebut memberikan indikasi bahwa pemberian gabapentin lebih besar dari dosis 600 mg tidak menunjukkan hubungan antara besar dosis yang diberikan dan respons obat yang terjadi.^{2,10}

Perbedaan farmakokinetik pada pemberian kedua dosis gabapentin tersebut dapat terjadi karena mekanisme absorpsi aktif gabapentin melalui sistem transportasi dengan kapasitas terbatas. Sistem pengangkut yang bertanggung jawab terhadap absorpsi gabapentin adalah *L- α -amino acid transporter* yang terdapat di mukosa intestinal. Bila transporter tersebut telah jenuh, maka transporter tersebut tidak

dapat mengikat gabapentin lebih banyak lagi sehingga obat yang dapat diabsorpsi juga akan mengalami penurunan, demikian pula dengan jumlah gabapentin dalam plasma yang tidak lagi akan meningkat sesuai dengan besar dosis pemberian.

Bila dibandingkan antara dosis gabapentin 600 mg dengan 1.200 mg, dapat dipastikan absorpsi dan juga bioavailabilitas gabapentin 1.200 mg tetap lebih besar bila dibandingkan dengan gabapentin 600 mg. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa dosis yang lebih besar dapat menurunkan nilai VAS dengan perbedaan yang bermakna secara statistik, namun secara klinis kedua dosis tersebut tidak memberikan efek yang terlalu berbeda sehingga kebutuhan analgetik juga tidak jauh berbeda. Absorpsi serta bioavailabilitas gabapentin 600 mg akan menghasilkan konsentrasi maksimal di dalam plasma sebesar 21,6 μMol , sedangkan ambang terapeutik plasma gabapentin pada manusia adalah $\geq 12 \mu\text{Mol}$. Berdasarkan hal ini, maka pemberian gabapentin dosis 600 mg sudah cukup untuk memberikan kadar terapeutik plasma yang efektif, sehingga efek klinis yang didapatkan antara dosis 600 mg dan 1.200 mg serta kebutuhan analgetik pertolongan antara kedua dosis tidak banyak berbeda.¹¹

Penelitian klinis menunjukkan gabapentin merupakan obat yang aman dengan toleransi baik. Pada penelitian ini didapatkan temuan lain efek samping pada kelompok gabapentin 600 mg berupa mual, pusing, serta mengantuk, sedangkan pada kelompok yang menerima gabapentin 1.200 mg didapatkan efek samping berupa mual, pusing, mengantuk, dan muntah.

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan bahwa pada kelompok gabapentin 1.200 mg mengalami efek samping yang lebih banyak bila dibandingkan dengan kelompok gabapentin 600 mg. Hasil ini membutuhkan analisis lebih lanjut karena keluhan-keluhan tersebut dapat disebabkan oleh penyebab yang multifaktorial. Pemberian dosis gabapentin yang lebih besar mungkin saja dapat meningkatkan efikasinya, tetapi efek samping yang kemungkinan timbul akibat pemakaian dosis yang lebih besar juga menjadi meningkat.¹²

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian, dapat dirumuskan simpulan bahwa pemberian gabapentin 1.200 mg per oral lebih baik dibandingkan dengan 600 mg dalam mengurangi nilai skala analog visual (VAS) pascabedah akan tetapi tidak lebih unggul dalam mengurangi kebutuhan petidin pascabedah pada operasi modifikasi radikal mastektomi. Secara klinis, rentang VAS antara kedua kelompok pengukuran ini mempunyai kualitas nyeri yang sama, sehingga kebutuhan analgetik tambahan menjadi tidak berbeda.

Kelompok gabapentin 1.200 mg mengalami efek samping yang lebih banyak dibandingkan dengan gabapentin 600 mg, namun demikian harus dilakukan penelitian lebih lanjut karena efek samping ini dipengaruhi multifaktorial.

Daftar Pustaka

1. Turan A, Karamanlioglu B, Memis D, Usar P, Pamukcu Z, Ture M. The analgesic effect of gabapentin after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg.* 2004;98:1370-3.
2. Tiippana EM, Hamunen KH, Kontinen VK, Kalso EK. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg.* 2007;104(6):1545-56.
3. Tracey I. Gabapentin: a new drug for post operative pain? *BJA.* 2006;96(2):152-5.
4. Kong VKF, Irwin MG. Gabapentin: a multimodal perioperative drug? *BJA.* 2007;99:775-86.
5. Reuben SS. Preventing postmastectomy pain syndrome. *International Research Foundation.* 2010;11(1):5-13.
6. Cousins MJ. Persistent pain after breast cancer surgery. *Australian Centre for Health Research.* 2007;3(4):1-9.
7. Ploghaus A, Narain C, Beckmann CF, Clare S, Bantick S, Wise R, dkk. Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in hippocampal. *J Neurosci.* 2001;21(24):9896-903.
8. Menigaux C, Adam F, Guinard B, Sessler DI, Chauvin M. Preoperative gabapentin decrease anxiety and improves early functional recovery from knee surgery. *Anesth Analg.* 2005;100:1394-9.
9. Fassoulaki A, Melemeni A, Paraskeva, Petropoulos G. Gabapentin attenuates the pressor response to direct laryngoscopy and tracheal intubation. *BJA.* 2006;96:769-73.
10. Elstraete AC, Tirault M, Lebrun T, Sandefo I, Bernard JC. The median effective dose of preemptive gabapentin on postoperative morphine consumption after posterior lumbar spinal fusion. *Anesth Analg.* 2008;106:305-8.
11. Kozer E, Levichek Z, Hoshino N, Kapur B, Leombruno J, Taguchi N, dkk. The effect of amitriptyline, gabapentin, and carbamazepine on morphine-induced hypercarbia in rabbits. *Anesth Analg.* 2008;107:1218.
12. Turan A, White PF, Karamanlioglu B, Memis D, Tasdogan M, Pamukcu Z, dkk. Gabapentin: an alternative to the cyclooxygenase-2 inhibitors for perioperative pain management. *Anesth Analg.* 2006;102:175-81.