

## Perbandingan Efek Pemberian Analgesia Pre-emptif *Parecoxib* dengan Parasetamol terhadap Nyeri Pascaoperasi Radikal Mastektomi Menggunakan *Numeric Rating Scale*

Roni D. Kartapraja,<sup>1</sup> Iwan Fuadi,<sup>2</sup> Ike Sri Redjeki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif/Rumah Sakit Umum Daerah Bayu Asih Purwakarta,

<sup>2</sup>Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif

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

### Abstrak

Mastektomi merupakan prosedur operasi pengangkatan kanker payudara yang dapat menimbulkan nyeri akut pascaoperasi, bahkan pada 20–30% pasien berlanjut menjadi sindrom nyeri kronik pascamastektomi sehingga diperlukan penatalaksanaan nyeri secara adekuat agar pasien tidak mengalami episode nyeri yang dapat mengganggu produktivitas. Tujuan penelitian ini membandingkan efek pemberian analgesia pre-emptif *parecoxib* dengan parasetamol dalam menurunkan nyeri pascaoperasi radikal mastektomi. Penelitian dilakukan secara prospektif *single blind randomized controlled trial* terhadap 30 pasien dewasa yang menjalani operasi radikal mastektomi di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung periode September–November 2014. Subjek dibagi dalam dua kelompok, analgesia pre-emptif parasetamol 1 g dan *parecoxib* 40 mg diberikan 30 menit sebelum sayatan pertama dilakukan. Setelah operasi selesai dicatat skala nyeri berdasarkan *numeric rating scale* (NRS) hingga 12 jam pascaoperasi di ruang perawatan. Analisis data menggunakan uji-t dan diolah dengan program *statistical package for social science* (SPSS) versi 21.0 for windows. Kelompok analgesia pre-emptif *parecoxib* 40 mg lebih lama membutuhkan analgetik pertolongan dan menurunkan NRS lebih rendah dibanding dengan kelompok analgesia pre-emptif parasetamol 1 g ( $p < 0,05$ ). Simpulan, *parecoxib* 40 mg lebih baik dibanding dengan analgesia pre-emptif parasetamol 1 g dalam menurunkan nyeri pascaoperasi radikal mastektomi berdasarkan NRS.

**Kata kunci:** Analgesia pre-emptif, *numeric rating scale*, nyeri pascaoperasi, parasetamol, *parecoxib*, radikal mastektomi

## Comparative Effect of Preemptive Analgesia *Parecoxib* with Paracetamol against Postoperative Radical Mastectomy Pain Using Numeric Rating Scale

### Abstract

Mastectomy is a breast cancer surgery procedure that can lead to acute postoperative pain with 20–30% of patients may progress to postmastectomy chronic pain syndrome (PMPS). Therefore, it is necessary provide an adequate pain management so patients will not experience episodes of pain that can disrupt their productivity. The purpose of this study was to compare the effect of preemptive analgesia *parecoxib* with paracetamol in reducing radical mastectomy postoperative pain. The study was a prospective single blinded randomized controlled clinical trials on 30 adult patients who underwent radical mastectomy surgery in Dr. Hasan Sadikin General Hospital between September and November 2014. Subjects were divided randomly into two groups, 1 gram paracetamol preemptive analgesia and 40 miligram *parecoxib* which given 30 minutes before the first incision has been made. After the surgery was completed, we record the pain scale using the numeric rating scale (NRS). The data were recorded starting from the recovery room to 12 hours postoperative in the ward. Statistical analysis was performed using the t-test with statistical package for social science (SPSS) version 21.0 for Windows software. The results showed that the 40 miligram *parecoxib* preemptive analgesia group required longer rescue analgesics and lower NRS than 1 gram paracetamol preemptive analgesia ( $p < 0.05$ ). In conclusion, 40 miligram *parecoxib* preemptive analgesia is better than 1 gram paracetamol preemptive analgesia in reducing radical mastectomy postoperative pain according to numeric rating scale.

**Key words:** Numeric rating scale, paracetamol, *parecoxib*, postoperative pain, preemptive analgesia, radical mastectomy

**Korespondensi:** Rd. Moch. Roni D. Kartapraja, dr., SpAn, Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Rumah Sakit Umum Daerah Bayu Asih Purwakarta, Jl. Veteran No. 35, Purwakarta, Tlpn 022-7303797, Mobile 081344882357, Email kartapraja.roni@yahoo.com

## Pendahuluan

Mastektomi adalah prosedur pengangkatan kanker payudara yang dapat mengakibatkan nyeri akut pascaoperasi dan sekitar 20–30% pasien berlanjut menjadi sindrom nyeri kronik pascamastektomi (*postmastectomy chronic pain syndrome*; PMPS). Evaluasi nyeri yang akurat membutuhkan metode penilaian yang tepat sehingga penatalaksanaan nyeri yang dilakukan adekuat agar pasien tidak mengalami episode nyeri yang dapat mengganggu produktivitas.<sup>2,3</sup> Parameter untuk menilai nyeri pascaoperasi menggunakan *numeric rating scale* (NRS). Besaran skala ini 0–10, dengan 0=tidak terasa nyeri dan 10=nyeri hebat. Nyeri pascaoperasi mastektomi jika diukur memakai NRS berkisar 4–8.<sup>1-3</sup>

Nyeri pascamastektomi dapat ditatalaksana memakai opioid, *nonsteroidal antiinflammatory drugs* (NSAID), dan asetaminofen. Sampai saat ini opioid merupakan analgetika paling kuat yang bekerja dengan cara berikatan pada reseptor nyeri dan menghambat nyeri pada sistem saraf pusat. Opioid memiliki *onset* kerja yang cepat, namun penggunaannya belum dapat dikatakan sempurna karena memiliki efek samping yang tidak diinginkan seperti somnolen, mual muntah, konstipasi, dan depresi napas. Kondisi tersebut tidak hanya memberikan rasa tidak nyaman bagi pasien, namun dapat memengaruhi lama perawatan pasien di ruang pemulihan.<sup>2-4</sup>

*Parecoxib* merupakan obat anti-inflamasi *cyclooxygenase-2* (COX-2) selektif pertama yang dapat diberikan secara enteral. Beberapa penelitian menyatakan bahwa dosis 20–40 mg *parecoxib* dapat memberikan efek analgetika terhadap 50–60% pasien dengan nyeri akut pascaoperasi derajat sedang hingga berat, namun tidak mengganggu fungsi platelet dan mukosa gastrointestinal.<sup>5-8</sup>

Parasetamol memiliki efek analgesik yang bersifat sentral dan aktivitas penghambatan produksi prostaglandin melalui penghambatan aktivitas COX-2 yang setara dengan NSAID. Kemampuan parasetamol dalam menghambat enzim *cyclooxygenase-1* (COX-1) lebih rendah dibanding dengan NSAID. *Cyclooxygenase-1*

berfungsi dalam regulasi fisiologis normal untuk proteksi gastrointestinal, ginjal, serta fungsi trombosit. Penghambatan enzim COX-1 yang lebih rendah dibanding dengan NSAID menjadikan parasetamol lebih aman.<sup>9-11</sup>

Nyeri pascaoperasi terjadi akibat proses inflamasi pada jaringan yang rusak akibat sayatan pertama saat operasi dimulai hingga operasi selesai. Pemberian analgesia pre-emptif merupakan alternatif strategi mencegah atau mengurangi nyeri akut pascaoperasi yang diberikan sebelum operasi dimulai. Kelebihan analgesia pre-emptif adalah mencegah inflamasi akibat tindakan operasi sehingga skor nyeri dapat menjadi lebih rendah dibanding dengan pemberian analgesia setelah operasi selesai.<sup>5</sup>

Penelitian ini adalah ulangan terhadap penelitian yang telah dilakukan sebelumnya.<sup>5</sup> Penelitian ini dilakukan pada prosedur operasi mastektomi radikal yang dapat menimbulkan skala nyeri pascaoperasi 4–8 (nyeri sedang-berat), sedangkan pada penelitian sebelumnya dilakukan pada operasi telinga-tenggorokan yang memiliki skala nyeri pascaoperasi 2–4 (nyeri ringan-sedang). Tujuan penelitian ini adalah membandingkan pemberian analgesia pre-emptif *parecoxib* 40 mg intravena dengan parasetamol 1 g intravena terhadap nyeri pascaoperasi radikal mastektomi berdasarkan NRS.

## Subjek dan Metode

Subjek penelitian adalah penderita kanker payudara yang akan menjalani operasi radikal mastektomi. Pemilihan subjek berdasarkan kriteria inklusi, yaitu wanita dengan status fisik menurut *American Society of Anesthesiologists* (ASA) kelas 1–2 dan berusia 18–59 tahun. Kriteria eksklusi adalah pasien yang sedang mendapatkan analgetik hingga 12 jam sebelum operasi, hamil, menyusui, mempunyai riwayat alergi terhadap obat yang dipergunakan dalam penelitian ini, serta pasien dengan riwayat mengonsumsi obat golongan narkotika.

Penelitian dilakukan dengan cara prospektif dengan melakukan uji klinis acak terkontrol buta tunggal. Penentuan besar/ jumlah sampel dilakukan berdasarkan perhitungan statistika

dengan menetapkan taraf kepercayaan 95% dan kuasa uji (*power test*) 80%, didapatkan jumlah sampel yang dibutuhkan sebanyak 30 sampel.

Setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung, dilakukan penjelasan terhadap subjek mengenai penelitian ini dan menandatangani surat persetujuan (*informed consent*). Subjek penelitian dibagi menjadi dua kelompok dengan cara random menggunakan tabel blok permutasi. Kelompok pertama mendapatkan analgesik pre-emptif parasetamol 1 g intravena saat 30 menit sebelum dilakukan sayatan operasi, sedangkan kelompok kedua mendapatkan *parecoxib* 40 mg saat 30 menit sebelum dilakukan sayatan.

Setelah operasi selesai, kedua kelompok diberikan obat anti nyeri berupa drip tramadol hingga 24 jam pascaoperasi. Saat pasien telah sadar penuh di ruang pemulihan, dilakukan penilaian nyeri pascaoperasi mempergunakan NRS pada 15 menit, 30 menit, 1 jam, 2 jam, 3 jam, 4 jam, 5 jam, 6 jam, 9 jam, serta 12 jam pascaoperasi, serta dilakukan juga pencatatan terhadap waktupasien membutuhkan analgetik pertolongan pertama kali pascaoperasi. Pada kelompok yang mendapatkan analgesia pre-emptif parasetamol 1 gram, pada jam ke-6 setelah penyuntikan yang pertama dilakukan penyuntikan ulang parasetamol 1 g. Perlakuan

tersebut untuk menyetarakan dengan lama kerja *parecoxib* 40 mg. Data dianalisis secara statistika dengan uji-t. Data yang diperoleh dicatat di dalam formulir khusus, kemudian diolah melalui program *statistical package for social science* (SPSS) versi 21.0 untuk *windows*.

## Hasil

Penelitian ini dilakukan terhadap 30 pasien wanita dengan status ASA I–II di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung dan berusia antara 18 sampai 59 tahun yang menjalani operasi mastektomi secara terencana. Karakteristik tingkat pendidikan dan data skala NRS sebelum operasi diolah menjadi data penunjang untuk menghomogenisasi sampel. Data karakteristik umum dan simpangan baku subjek penelitian menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna secara statistika ( $p > 0,05$ ; Tabel 1).

Perbandingan nilai NRS pascaoperasi untuk waktu 15, 30, 45, 75, 90, 105, dan 120 menit menunjukkan hasil yang tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistika ( $p > 0,05$ ; Tabel 2). Perbandingan nilai NRS pada kelompok analgesia pre-emptif di ruang perawatan untuk jam ke-3, -4, -5, -6, -9, dan -12 menunjukkan hasil yang signifikan atau bermakna secara statistika ( $p < 0,05$ ; Tabel 2).

Waktu rata-rata pertama kali membutuhkan analgetik pertolongan (*resque*) pada kelompok analgesia pre-emptif parasetamol 1 g adalah 42

**Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian**

Variabel	Analgesia Pre-emptif		Nilai p
	Parasetamol 1 g	<i>Parecoxib</i> 40 mg	
Usia			0,834
Mean±SD	48,47±7,51	49,07±7,99	
Tingkat pendidikan			0,679
Tidak lulus SD	-	-	
Lulus SD	-	-	
Lulus SLTP	-	-	
Lulus SMU	11	13	
Lulus perguruan tinggi	4	2	
NRS preoperatif			0,107
Median	0	0	

Keterangan: untuk data numerik nilai p dihitung berdasarkan uji-t berpasangan apabila data berdistribusi normal serta alternatif Uji Mann-Whitney apabila data tidak berdistribusi normal. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai  $p < 0,05$ . Tanda\* menunjukkan nilai  $p < 0,05$  artinya signifikan atau bermakna secara statistik

**Tabel 2 Perbandingan Nilai Median NRS pada Kelompok Analgesia Pre-emptif**

NRS	Analgesia Pre-emptif		Nilai p
	Parasetamol 1 g	Parecoxib 40 mg	
15 menit	1	1	0,217
45 menit	1	1	0,217
75 menit	1	1	0,126
105 menit	1	1	0,367
120 menit	1	1	0,217
Jam ke-3	2	1	0,001*
Jam ke-4	2	1	0,001*
Jam ke-5	2	1	0,001*
Jam ke-6	2	1	0,0001**
Jam ke-9	2	1	0,0001**
Jam ke-12	2	1	0,0001**

Keterangan: untuk data numerik nilai p dihitung berdasarkan uji-t berpasangan apabila data berdistribusi normal serta alternatif Uji Mann-Whitney apabila data tidak berdistribusi normal. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai  $p < 0,05$ . Tanda\* menunjukkan nilai  $p < 0,05$  artinya signifikan atau bermakna secara statistik

menit, sedangkan pada kelompok analgesia pre-emptif *parecoxib* 40 mg adalah 62 menit. Hasil analisis data diketahui bahwa perbedaan tersebut bermakna secara statistika ( $p < 0,05$ ).

## Pembahasan

Operasi mastektomi berpotensi menimbulkan nyeri akut pascaoperasi dengan skor nyeri NRS berkisar 4–8,<sup>1-3</sup> bahkan pada 20–30% pasien dapat berlanjut menjadi sindrom nyeri kronik pascamastektomi sehingga diperlukan penatalaksanaan yang adekuat.<sup>2,3</sup> Pengurangan nyeri yang baik akan mengurangi morbiditas serta komplikasi pascaoperasi, meningkatkan kenyamanan dan kepuasan pasien, mobilitas lebih dini, mempercepat penyembuhan, serta mengurangi biaya perawatan rumah sakit.<sup>12,13</sup>

Analgesia pre-emptif adalah pemberian analgetika sebelum operasi yang bertujuan mencegah sensitisasi sentral yang disebabkan oleh cedera insisional (hanya mencakup selama operasi berlangsung), dan mencegah sensitisasi sentral yang diakibatkan cedera insisional serta inflamasi (mencakup selama operasi berlangsung dan juga periode awal pascaoperasi).<sup>14</sup> Para peneliti yang memiliki pemahaman bahwa analgesia pre-emptif

merupakan suatu metode yang menjanjikan bagi penatalaksanaan nyeri pascaoperasi lebih mendukung definisi ketiga. Mereka menjabarkannya sebagai pengobatan yang mencegah pembentukan sensitisasi sentral yang disebabkan oleh cedera insisional dan inflamasi (reaksi terhadap jaringan yang rusak) yang dimulai sebelum sayatan serta mencakup periode pembedahan dan periode awal pascabedah.<sup>14</sup>

Pada penelitian ini karakteristik sampel meliputi usia, tingkat pendidikan, dan skala NRS preoperatif dianalisis secara statistika dengan hasil yang tidak berbeda bermakna sehingga semua sampel dianggap homogen dan dapat dibandingkan ( $p > 0,05$ ; Tabel 1). Derajat nyeri dipengaruhi oleh beberapa faktor di antaranya adalah usia dan tingkat pendidikan. Derajat nyeri pasien usia muda berbeda dengan usia tua atau anak-anak. Begitu pula dengan derajat pendidikan, derajat nyeri pasien pada mereka yang hanya lulus sekolah dasar akan berbeda dibanding dengan pasien yang telah lulus perguruan tinggi. Pengukuran skala NRS preoperatif dilakukan untuk memastikan sampel kedua kelompok berada di dalam skala NRS yang homogen.

Setelah pasien berada di ruang pemulihan, dilakukan pengukuran NRS tiap 15 menit hingga 2 jam. Hasil pengukuran menunjukkan bahwa perbandingan skala NRS pada kedua kelompok tidak berbeda signifikan ( $p > 0,05$ ; Tabel 2). Hasil yang sama ditunjukkan oleh penelitian sebelumnya.<sup>5</sup> Hasil pengukuran pada jam ke-3 hingga ke-12 menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistika. Skala NRS pada kelompok yang mendapatkan analgesia pre-emptif *parecoxib* lebih rendah dibanding dengan kelompok parasetamol ( $p < 0,05$ ; Tabel 2). Hasil yang tidak berbeda ditunjukkan pada penelitian terhadap efek pemberian analgesia pre-emptif *parecoxib* yang mampu menurunkan skala nyeri pascaoperasi hidung tenggorokan lebih rendah dibanding dengan teknik pemberian analgesia pre-emptif parasetamol. Kondisi tersebut dikarenakan *parecoxib* memiliki efek anti-inflamasi yang tidak dimiliki oleh parasetamol sehingga nyeri pascaoperasi akibat proses inflamasi menjadi tidak terbentuk.<sup>5</sup>

Saat pasien berada di ruang pemulihan, dicatat pula waktu pertama kali pasien membutuhkan analgetik pertolongan (NRS  $> 4$ ). Hasil analisis statistika menunjukkan terdapat perbedaan signifikan pada kedua kelompok tersebut ( $p < 0,05$ ). Kelompok yang mendapatkan analgesia pre-emptif *parecoxib* membutuhkan analgetik tambahan pertama kali lebih lama dibanding dengan kelompok parasetamol.

Salah satu penelitian menyatakan bahwa pemberian parasetamol intravena preoperatif dapat menurunkan jumlah kebutuhan opioid selama operasi kolesistektomi, memiliki efek antipiretik tanpa efek anti-inflamasi, aman digunakan, efek samping minimal, dan dapat ditoleransi dengan baik oleh tubuh.<sup>10</sup> Mediator yang terlibat dalam proses inflamasi seperti asam arakidonat serta peroksidase banyak ditemukan di sekitar jaringan yang mengalami kerusakan. Mediator ini mampu meniadakan efek pemberian parasetamol terhadap sintesis prostaglandin. Hal inilah yang membedakan parasetamol secara klinis dengan COX inhibitor pada umumnya sebagai obat anti-inflamasi, dengan kata lain parasetamol memberikan

efek analgesia, namun tidak memiliki efek anti-inflamasi.<sup>15</sup>

*Parecoxib* merupakan obat anti-inflamasi COX-2 selektif pertama yang dapat diberikan secara enteral. Bentuk aktif *parecoxib* adalah *valdecoxib*, bekerja dengan cara menghambat COX-2 sehingga tidak terjadi inflamasi, nyeri, dan demam. *Cyclooxygenase-2* ini paling banyak ditemukan pada tempat yang mengalami inflamasi, namun juga diproduksi oleh otak, ginjal, dan organ reproduksi.<sup>18</sup> Pada beberapa hasil penelitian terdahulu, dinyatakan bahwa *parecoxib* yang diberikan sebagai analgesia pre-emptif terbukti menurunkan nyeri pascaoperasi dikarenakan *parecoxib* menghambat proses inflamasi daerah perifer, mengubah modulasi nosiseptor, meningkatkan ambang sensitivitas di sentral, dan juga mempercepat pengeluaran pasien dari ruang pemulihan setelah menjalani operasi kolesistektomi.<sup>4,15</sup>

Pada penelitian ini skala NRS pada kelompok analgesia pre-emptif *parecoxib* adalah berkisar 1-2, sedangkan pada kelompok parasetamol berkisar 2-3. Secara klinis keduanya mampu menurunkan skala nyeri pascaoperasi hingga tergolong nyeri ringan (NRS di bawah 4). Pemberian analgesia pre-emptif *parecoxib* 40 mg intravena pada operasi radikal mastektomi secara kualitas memberikan efek analgesia yang sebanding dengan analgesia pre-emptif parasetamol 1 gram intravena. Secara kuantitas analgesia pre-emptif *parecoxib* menurunkan skala nyeri NRS lebih rendah dan menurunkan kebutuhan analgetik pertolongan dibanding dengan parasetamol sehingga hasil pengujian secara statistika adalah bermakna.

## Simpulan

Kelompok analgesia pre-emptif *parecoxib* 40 mg intravena menurunkan skala nyeri NRS yang lebih rendah serta membutuhkan analgesik pertolongan yang lebih lama dibanding dengan kelompok analgesia pre-emptif parasetamol 1 gram intravena. Dapat dinyatakan bahwa pemberian analgesia pre-emptif *parecoxib* 40 mg lebih baik dibanding dengan analgesia pre-emptif parasetamol 1 g dalam mengatasi nyeri pascaoperasi radikal mastektomi.

## Daftar Pustaka

1. Jaffe R, Samuels S. penyunting. Anesthesiologist manual of surgical procedures. Edisi ke-4. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2009.
2. Jacek Z, Radoslaw J. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of preemptive analgesia with bupivacain in patients undergoing mastectomy for carcinoma of the breast. *Med Sci Monit.* 2011;17:10–6.
3. Bhuvanewari V, Jyotsna W. Post-operative pain and analgesic requirements after paravertebral block for mastectomy: a randomized controlled trial of different concentrations of bupivacaine and fentanyl. *Indian J Anaest.* 2012;56:34–9.
4. Tijani I, Kevin K. The efficacy of premedication with celecoxib and acetaminophen in preventing pain after otolaryngologic surgery. *Anest Analg.* 2002;94:1188–93.
5. Hinz B, Cheremina O. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J.* 2008;12:384–93.
6. Lloyd R, Derry S, Moore RA. Intravenous of intramuscular parecoxib for acute post operative pain in adults. *Cochrane Collaboration.* 2011;6:8–13.
7. Gehling M, Arndt C, Behrendt I, Wulf H. Is the prophylactic use of non-opioids for post-operative analgesia always indicates? a randomized controlled trial in breast surgery. *Ambulatory Surg.* 2010;16:4–10.
8. Moller PL, Pedersen SS, Petersen CT. Onset of acetaminophen analgesia: comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery. *BJA.* 2005;94:642–8.
9. Arslan M, Celep B, Cicek R. Comparing the efficacy of preemptive intravenous paracetamol on the reducing effect of opioid usage in cholecystectomy. *J Research Med Sci.* 2013;25:172–89.
10. Pickering G, Loriot M, Libert F. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotogenic mechanism. *American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2005;12:307–14.
11. Morgan E, Michail M, Murray M, penyunting. Pain management. Edisi ke-4. New York: McGraw-Hill; 2006.
12. Dermot JBMS. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bull.* 2004;71:13–27.
13. Toussaint K, Yang C, Zielinski A. What do we dont know about how paracetamol works. *J Clin Pharmacy Ther.* 2010;35:617–38.
14. Bertolini A, Ferarri A, Alessandra O. Paracetamol: new vitas of an old drug. *CNS Drug Rev.* 2006;12:1–7.
15. Myers SH, Laporte DM. Acetaminophen: safe use and associated risks. *John Hopkins Surgery.* 2009;34:1–3.
16. Amabile CM, Spencer AP. Parecoxib for parenteral analgesia in postsurgical patients. *Ann Pharmacother.* 2004;38: 882 –6.