

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Pustaka**

##### **1. Anestesi**

Anestesi merupakan cabang Ilmu Kedokteran yang mempelajari tatalaksana untuk mematikan rasa, baik rasa nyeri, takut dan rasa tidak nyaman yang lain sehingga pasien nyaman dan ilmu yang mempelajari tatalaksana untuk menjaga atau mempertahankan hidup dan kehidupan pasien selama mengalami “kematian” akibat obat anestesia. (Mangu, 2010)

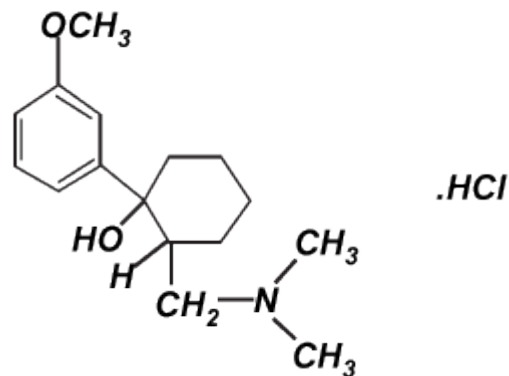
Lama kerja obat terdapat dalam konsentrasi yang cukup besar untuk menghasilkan suatu respons, adapun faktor-faktor yang mempengaruhi kerja obat yaitu distribusi, berat, komposisi, dinamika sirkulasi dan ikatan protein (eCL, 2014)

Dua agen yang paling umum digunakan untuk memberikan analgesia pasca operasi pada anak-anak adalah tramadol dan parasetamol. Pemberian dapat diberikan secara oral, intramuskular (im), intravena (iv), dan dapat diberikan secara rektal (Grond S et al, 2010)

##### **2. Tramadol**

Tramadol adalah analgetik yang bekerja secara sentral yang memiliki afinitas sedang pada reseptor  $\mu$  yang lemah (Ifar et al, 2011). Tramadol secara luas digunakan sebagai obat penghilang rasa sakit derajat ringan sampai sedang. Rumus kimia dari tramadol yaitu 2-[(dimetilamino)metil-1-(3-(metoksifenil)-sikloheksanol hidroklirida yang merupakan sintetik

dari kelompok aminosikloheksanol yang bersifat agonis opioid (Wojciech, 2010). Tramadol sama efektifnya dengan morfin atau meperidin untuk nyeri ringan sampai sedang tetapi untuk nyeri berat atau kronik lebih lemah (Dewoto, 2010).



Gambar 1. *Struktur Molekul Tramadol*

Rumus Kimia Tramadol : CG-315; CG-1315E; Hydrocloruro de tramadol; Tramadoli Hydrochloridum; U-26225A. ( $\pm$ ) *-trans-2-Dimethylaminomethyl-1-(3-methoxyphenyl) cyclohexanol hydrochloride*.  $C_{16}H_{25}NO \cdot HCl = 299.8$  (Wojciech, 2010).

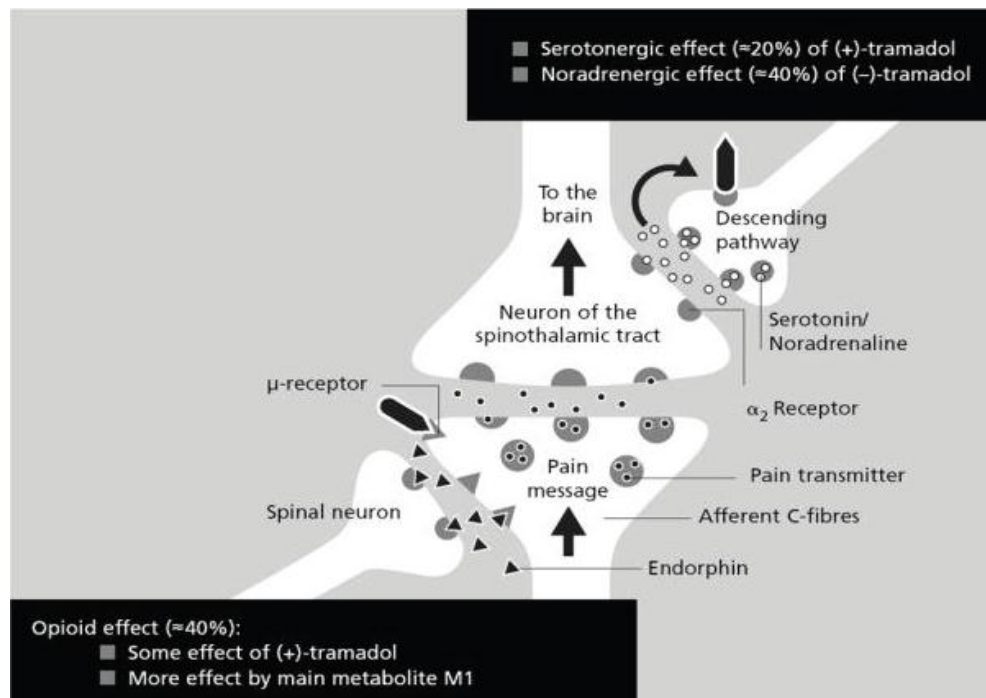
a. Farmakodinamika

Tramadol memiliki berbagai kelebihan. Tramadol memiliki efek multi modal yang efektif untuk nyeri nosiseptif dan neuropati, karena tramadol memiliki 2 mekanisme kerja, yaitu sebagai opioid dan monoaminergik (Schug, 2014). efek agonis pada reseptor opioid, terutama pada reseptor  $\mu$  (mu), dengan efek yang minimal pada reseptor  $\kappa$  (kappa) dan  $\sigma$  (sigma). Tramadol mengaktivasi reseptor monoaminergik serta menghambat ambilan noradrenalin dan juga

serotonin sinaptosomal, sehingga akan menghasilkan efek analgesia (Katzung, 2014)

b. Farmakokinetika

Tramadol terikat secara stereospesifik pada reseptor nyeri di sistem saraf pusat, dan menghambat *re-uptake* noradrenalin dan serotonin dari sistem saraf aferen (Wojciech L, 2010) Tramadol yang diberikan secara oral mempunyai bioavailabilitas hingga 70% sedangkan yang diberikan secara parenteral bioavailabilitas mencapai 100% (Kalant et al, 2006). Tramadol didistribusikan secara cepat dan luas keseluruh tubuh dengan volume distribusi 2-3 liter/kg/BB pada dewasa muda. Tramadol melewati sawar darah otak dan plasenta. Metabolisme tramadol terjadi di hati melalui proses glukoronidasi dan di eksresi melalui ginjal, dengan masa paruh eliminasi 6 jam untuk tramadol dan 7,5 jam untuk metabolit aktifnya (Sulistia GG, 2012). Terdapat kenaikan tekanan darah setelah pemberian tramadol secara intravena namun tidak mempengaruhi sistem kardiovaskuler. Terjadi peningkatan tahanan vaskuler perifer sebanyak 23% pada 2-10 menit pertama dan 15-20% terjadi peningkatan terhadap kerja dari jantung (Dewoto HR, 2010).



Gambar 2. Mekanisme Kerja Tramadol

c. Efek Samping

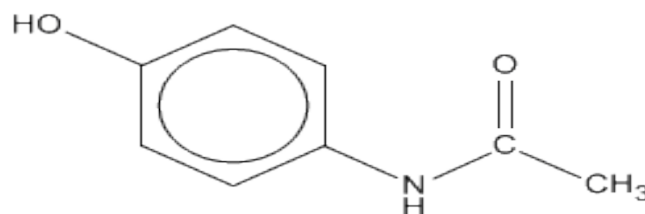
Tramadol sebaiknya tidak diberikan pada pasien dengan riwayat penyalahgunaan obat walaupun potensi untuk penyalahgunaan belum jelas. Tidak digunakan juga pada pasien yang menggunakan penghambat MAO (*moniamine-oksidade*) karena efek inhibisinya terhadap serotonin. Selain itu perlu perhatian khusus pada pasien epilepsi karena salah satu efek dari tramadol dapat menyebabkan kejang maupun kambuhnya serangan kejang (Heribertus, 2010). Efek samping yang bisa timbul dari penggunaan tramadol secara umum adalah mual, muntah, pusing, mulut kering, sedasi, dan sakit kepala (Sulistia, 2012).

### 3. Parasetamol

Asetaminofen (parasetamol) merupakan metabolit fenazetin dengan efek antipiretik yang sama dan telah digunakan sejak tahun 1893. Efek antipiretik ditimbulkan oleh gugus aminobenzen. Fenazetin tidak digunakan lagi dalam pengobatan karena penggunaannya dikaitkan dengan terjadinya analgesic nefropati, anemia hemolitik dan mungkin kanker kandung kemih. Asetaminofen di Indonesia lebih dikenal dengan nama parasetamol dan tersedia sebagai obat bebas (Katzung, 2014)

#### a. Mekanisme Kerja Parasetamol

Ada bukti-bukti untuk mendukung efek analgesik sentral parasetamol (4). Sampai saat ini telah terbukti keterlibatan parasetamol dalam lima mekanisme analgesik yang berbeda: (A) Penghambatan isoenzim siklooksigenase (COX) di SSP tanpa interaksi dengan situs mengikat; (B) Aktivasi periode waktu bulbospinal serotonin; (C) Aktivasi nitrat oksida (NO) jalur aktivasi; (D) Aktivasi atau modulasi periode opioid endogen, dan (E) Meningkatkan nada cannabinoid endogen (Samir et al, 2015).



***N*-asetil-*p*-aminofenol  
(asetaminofen)**

Gambar 3. Struktur Molekul Parasetamol

b. Farmakodinamika

Efek analgesic parasetamol serupa dengan salisilat yaitu menghilangkan atau mengurangi rasa nyeri ringan sampai sedang. Keduanya menurunkan suhu tubuh dengan mekanisme yang diduga (Sulistia GG, 2012). Hal ini disebabkan Parasetamol bekerja pada tempat yang tidak terdapat peroksid sedangkan pada tempat inflamasi terdapat lekosit yang melepaskan peroksid sehingga efek anti inflamasinya tidak bermakna. Parasetamol berguna untuk nyeri ringan sampai sedang, seperti nyeri kepala, mialgia, nyeri paska melahirkan dan keadaan lain (Katzung, 2011).

c. Farmakokinetika

Parasetamol diberikan secara oral. Penyerapan berkaitan dengan laju pengosongan lambung dan konsentrasi darah puncak biasanya tercapai dalam 30-60 menit. Parasetamol sedikit terikat ke protein plasma (25%) dan mengalami metabolisme parsial oleh enzim-enzim mikrosom hati dan diubah menjadi asetaminofen sulfat dan glukuronida, yang secara farmakologis inaktif (Katzung, 2014). Selain itu obat ini juga dapat mengalami hidroksilasi. Metabolit hasil hidroksilasi ini dapat menimbulkan methemoglobinemia dan hemolisis eritrosit. Obat ini diekskresikan melalui ginjal tanpa berubah kurang dari 5% (Sulistia, 2012). Waktu paruh asetaminofen adalah 2-3 jam. Pada dosis toksik atau penyakit hati, waktu paruh mungkin meningkat dua kali atau lebih. (Katzung, 2014)

d. Indikasi

Obat ini tidak mempengaruhi kadar asam urat dan tidak menghambat trombosit. Parasetamol berguna pada nyeri ringan sampai sedang seperti nyeri kepala, myalgia, nyeri pascapartus, dan keadaan lain ketika aspirin merupakan analgesic yang efektif (Katzung, 2014)

e. Efek Samping

Pada dosis yang lebih besar, dapat terjadi pusing bergoyang, eksitasi, dan disorientasi. Dosis lebih dari 4 g/hari biasanya tidak dianjurkan dan riwayat alkoholisme merupakan kontraindikasi, bahkan pada dosis ini. Gejala awal kerusakan hati adalah mual, muntah, diare, dan nyeri abdomen (Katzung, 2014). Metabolisme parasetamol mengeluarkan N-asetil-p-benzoquinoneimine (NAPQI), apabila jika tidak terjadi detoksifikasi akan mengikat hepatosit dan menyebabkan sel nekrosis. Ikatan ini akan menyebabkan keracunan dan kelemahan hati pada kasus overdosis parasetamol. Terbukti juga hubungan antara hipertensi dan parasetamol, yang mungkin disebabkan oleh sejumlah besar natrium pada masing-masing tablet parasetamol yang terkandung (Samir et al, 2015).

#### **4. Nyeri**

a. Definisi Nyeri

Nyeri merupakan kondisi berupa perasaan tidak menyenangkan yang bersifat sangat subjektif karena perasaan nyeri pada setiap orang dalam hal skala atau tingkatannya, hanya orang tersebutlah yang dapat

menjelaskan rasa nyeri yang dialaminya (Hidayat, 2006). Menurut *The International Association for study of Pain*, nyeri didefinisikan sebagai pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan kerusakan jaringan atau potensial yang akan menyebabkan kerusakan jaringan (Sudoyo & Setiyohadi, 2009).

Intensitas rangsangan terendah yang menimbulkan persepsi nyeri, disebut ambang nyeri. Berbeda dengan ambang nyeri, toleransi nyeri adalah tingkatan nyeri tertinggi yang dapat diterima seseorang. Toleransi nyeri tiap individu berbeda-beda dan dapat dipengaruhi oleh pengobatan.

b. Klasifikasi Nyeri

1) Berdasarkan sumber nyeri, maka nyeri dibagi menjadi:

a) Nyeri Somatik luar

Nyeri yang stimulusnya berasal dari kulit, jaringan subkutan dan membrana mukosa. Nyeri biasanya dirasakan seperti terbakar, tajam dan terlokalisasi (ICHD, 2004).

b) Nyeri Somatik dalam

Nyeri tumpul (dullness) dan tidak terlokalisasi dengan baik akibat rangsangan pada otot rangka, tulang, sendi dan jaringan ikat (ICHD, 2004).

c) Nyeri Viseral

Nyeri karena perangsangan organ viseral atau organ yang menutupinya (pleura parietalis, pericardium, peritoneum).



Nyeri tipe ini dibagi menjadi nyeri viseral terlokalisasi, nyeri parietal terlokalisasi, nyeri alih viseral dan nyeri ali parietal (ICHD, 2004).

2) Berdasarkan jenisnya, nyeri dapat dibagi menjadi:

a) Nyeri Nosisseptif

Karena kerusakan jaringan baik somatik maupun viseral. Stimulasi nosisseptor baik secara langsung maupun tidak langsung akan mengakibatkan pengeluaran mediator inflamasi dari jaringan, sel imun dan ujung saraf sensoris dan simpatik (Mardjono, 2000).

b) Nyeri Neurogenik

Nyeri yang didahului atau diebabkan oleh lesi atau disfungsi primer pada system saraf perifer. Hal ini disebabkan oleh cedera pada jalur serat saraf perifer, infiltrasi sel kanker pada serabut saraf dan terpotongnya saraf perifer. Sensasi yang dirasakan adalah rasa panas dan seperti ditusuk-tusuk dan kadang disertai hilangnya rasa atau adanya rasa tidak enak pada perabaan. Nyeri neurogenik ini dapat menyebabkan terjadinya allodymia (Mardjono, 2000).

c) Nyeri Psikogenik

Nyeri ini berhubungan dengan adanya gangguan jiwa misalnya cemas dan depresi. Nyeri akan hilang apabila keadaan kejiwaan pasien tenang (Mardjono, 2000).

3) Berdasarkan timbulnya, nyeri dapat dibagi menjadi:

a) Nyeri Akut

Nyeri yang timbul mendadak dan berlangsung sementara. Nyeri ini ditandai dengan adanya aktivitas saraf otonom seperti takikardi, hipertensi, hiperhidrosis, pucat dan midriasis. Bentuk nyeri akut dapat berupa nyeri somatik luar, nyeri somatik dalam dan nyeri viseral (Mardjono, 2000).

b) Nyeri Kronik

Nyeri berkepanjangan yang dapat terjadi berbulan-bulan tanpa tanda-tanda aktivitas otonom kecuali serangan akut. Nyeri tersebut dapat berupa nyeri yang tetap bertahan sesudah penyembuhan luka atau awalnya berupa nyeri akut lalu menetap sampai melebihi 3 bulan (Mardjono, 2000).

c. Mekanisme Nyeri

Bila terjadi kerusakan jaringan/ ancaman kerusakan jaringan tubuh, nantinya akan menghasilkan zat-zat kimia bersifat algesik yang berkumpul dan dapat menimbulkan nyeri. Akan terjadi pelepasan beberapa jenis mediator seperti zat-zat algesik, sitokin serta produk-produk seluler yang lain, seperti metaboli eicosinoid, radikal bebas dan lain-lain. Mediator-mediator ini dapat menimbulkan efek melalui mekanisme spesifik (ICHD, 2004).

Rangkaian proses perjalanan yang menyertai antara kerusakan jaringan sampai dirasakan nyeri adalah suatu proses elektrofisiologis.

Ada 4 proses yang mengikuti suatu proses nosisepsi, yaitu transduksi, transmisi, modulasi dan persepsi (Mardjono, 2000).

Secara singkat mekanisme nyeri dimulai dari stimulasi nosiseptor oleh stimulus noxious pada jaringan, yang kemudian akan mengakibatkan stimulasi nosiseptor dimana disini stimulus noxious tersebut akan dirubah menjadi potensial aksi, proses ini disebut dengan transduksi. Selanjutnya potensial aksi akan ditransmisikan menuju neuron susunan saraf pusat yang berhubungan dengan nyeri (Mardjono, 2000). Tahap berikutnya adalah transmisi, dimana akan terjadi serangkaian kejadian-kejadian neural yang membawa impuls listrik melalui sistem saraf ke area otak. Proses transmisi melibatkan saraf aferen yang berbentuk dari serat saraf berdiameter kecil ke sedang serta yang berdiameter besar. Saraf aferen ini akan berakson pada dorsal horn di spinalis. Selanjutnya transmisi ini dilanjutkan melalui sistem contralateral spinalthalamic melalui ventral lateral dari thalamus menuju cortex serebral (Kirby, 2010). Tahap berikutnya adalah modulasi, dimana proses modulasi ini mengacu kepada aktivitas neural dalam upaya mengontrol jalur transmisi nociceptor. Proses modulasi ini melibatkan system neural yang kompleks. Tahap terakhir adalah persepsi, dimana pesan nyeri di relai menuju ke otak dan menghasilkan pengalaman yang tidak menyenangkan (Sudoyo & Setiyohadi, 2009).

## 5. **Anatomi** Penis

Penis terdiri dari dua corpora cavernosa dan satu corpus spongiosum. Corpus cavernosum diliputi oleh tunica albuginea. Diantara corpus cavernosum terdapat septum penis. Corpus spongiosum juga diliputi oleh tunica albuginea tetapi tidak setebal tunica albuginea yang terdapat pada corpus cavernosum. Tunica albuginea corpus cavernosum terdiri dari jaringan ikat kolagen menentukan diameter penis pada saat ereksi. Kedua corpora cavernosa dan corpus spongiosum diliputi pula oleh fascia penis profunda. Fascia ini cukup keras sehingga bila ditusuk oleh jarum terasa seperti menusuk kertas. Di bawah fascia profunda ini berjalan V. dorsalis profunda penis pada arah pk. 12.00. Di sebelah lateral vena tersebut terdapat A. dorsalis penis. Paling lateral dari A. dorsalis penis berjalan N. dorsalis penis. Fascia penis profunda juga dilingkari oleh fascia penis superficialis. Di antara kedua fascia tersebut terdapat V. dorsalis superficialis penis. Keseluruhan batang penis tersebut dibungkus oleh kulit (integumentum. Pada kulit penis bagian ventral terdapat suatu pita yang berhubungan dengan frenulum yang disebut raphe penis, yang juga merupakan lanjutan dari raphe scrotalis (Syamsir, 2014).

Di dalam corpus spongiosum terdapat urethra. Bagian ujung corpus spongiosum membesar dan membentuk glans penis. Bagian pangkal corpus spongiosum yang membesar disebut bulbus penis. Pada glans penis terdapat cekungan tempat masuknya corpus spongiosum. Bila dilihat secara utuh maka corpus cavernosum tampak bersatu dengan glans penis.

Bagian glans penis yg meninggi disebut corona glandis. Kearah pangkal corona glandis terdapat cekungan yang disebut collum glandis yang merupakan lanjutan corpus penis (Syamsir, 2014).

Kulit pembungkus penis memanjang ke distal sampai melebihi ujung glans penis kemudian melipat ke dalam sampai melekat pada collum glandis. Corpus cavernosum penis ke arah proksimal menjadi crus penis yang berada di sisi kiri dan kanan dan melekat pada ramus inferior os pubis. Pangkal penis di gantungi oleh ligamentum fundiforme dan ligamentum suspensori yang merupakan petunjuk pangkal dorsum penis (Syamsir, 2014).

Penis di persarafi oleh N. pudendus yang berasal dari S2, S3, dan S4 dan memberikan cabang menjadi N. dorsalis penis. Pada pangkal penis, N. dorsalis penis pada anak-anak berada pada arah pk 11.00 di sisi dextra dan pada arah pk. 13.00 disisi sinistra. Cabang utama (cabang anterior) N. dorsalis penis mempersarafi kulit bagian dorsum penis, corpora cavernosa penis, glans penis, dan preputium penis, sedangkan cabang posterior mempersarafi bagian ventralpenis dan frenulum preputii. Bagian pangkal penis dipersarafi oleh N. ilioinguinalis. Persarafan yang paling padat terdapat pada frenulum preputii dan glans penis (Syamsir, 2014).

## **6. Sirkumsisi**

Sirkumsisi merupakan istilah yang paling sering didengar di kalangan kedokteran. Pada masyarakat umum lebih dikenal dengan istilah khitan (Syamsir, 2014). Khitan/Sirkumsisi/sunat merupakan tindakan

operasi pengangkatan sebagian, atau semua, dari kulup (preputium atau) dari penis. Ini adalah salah satu prosedur yang paling umum di dunia (AAP, 2012). Usia layak disirkumsisi berbeda beda antara satu bangsa dengan bangsa lainnya, dan juga antara satu suku bangsa dengan suku bangsa lainnya. Anak yahudi disirkumsisi pada usia 7 hari. Di Indonesia, sirkumsisi umumnya dilakukan pada usia antara 6 sampai 10 tahun, meskipun pada suku sunda sirkumsisi dilakukan diusia yang lebih dini lagi. Di Bahrein, anak anak disirkumsisi pada usia kurang dari 3 bulan. Di Amerika Serikat, saat ini sirkumsisi umumnya dilakukan pada masa neonatus (Syamsir, 2014).

a. Manfaat Sirkumsisi

1) Terapi

Sirkumsisi dapat menjadi terapi seperti pada penyakit kondiloma akuminata dan fimosis (Syamsir, 2014).

2) Memudahkan Pembersih Penis dan Menjaga Agar Tetap Bersih

Seseorang yang tidak disirkumsisi akan sulit untuk membersihkan penis karena preputium penis harus didorong kearah pangkal penis agar glans penis dan collum penis terbuka sebelum penis dapat dibersihkan. Sementara itu secret yang dihasilkan oleh kelenjar tetap memproduksi (Syamsir, 2014).

3) Mencegah penyakit infeksi

Penderita infeksi saluran kemih ditemukan lebih besar sepuluh kali lipat pada penderita yang tidak disirkumsisi dari pada yang

disirkumsisi. Sirkumsisi juga dapat mencegah balanitis dan posthitis (Syamsir, 2014).

#### 4) Mencegah Phymosis dan Paraphymosis

Phymosis dan paraphymosis masih mungkin terjadi selama seseorang tidak di sirkumsisi (Syamsir, 2014).

### b. Komplikasi Sirkumsisi

Dapat terjadi komplikasi dalam setiap tindakan bedah walaupun tindakan sudah dilakukan dengan teknik yang benar dan dengan sterilitas yang terjamin. Berat atau ringannya komplikasi sangat dipengaruhi oleh pengalaman, keterampilan, dan alat-alat yang digunakan (Syamsir, 2014).

#### 1) Perdarahan

Perdarahan merupakan komplikasi yang paling sering terjadi, yaitu 1,07 %-3,33%. Perdarahan ini disebabkan oleh hemostasis yang tidak sempurna, seperti tidak terkait semua pembuluh darah, adanya rembesan yang tidak diketahui, dan adanya kelainan pembekuan darah seperti hemophilia. Pada umumnya, perdarahan yang di temukan bersifat ringan dan dapat diatasi dengan tindakan penekanan atau pengikatan pembuluh darah (Syamsir, 2014).

#### 2) Infeksi

Infeksi yang terjadi dapat bersifat ringan sampai berat, bahkan dapat diikuti oleh fibrosis serta nekrosis sebagian penis yang merupakan sumber septicemia yang dapat menyebabkan

osteomielitis femur. Sebagian besar infeksi bersifat ringan atau sedang dan terlokasi. Kuman yang menyebabkan infeksi adalah *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, dan *Staphylococcus epidermidis*. Infeksi ini dapat diobati dengan pemberian antibiotik. Infeksi dapat terjadi akibat kurang terjaganya kebersihan pascasirkumsisi (Syamsir, 2014).

3) Sirkumsisi pada penderita kelainan bawaan yang tidak diketahui

Kelainan bawaan yang paling sering ditemukan adalah hipospadia, sedangkan epispadia lebih jarang ditemukan. Kelainan alat kelamin ini merupakan kontraindikasi sirkumsisi (Syamsir, 2014).

4) Pemotongan kulit berlebihan

Hal ini disebabkan oleh penarikan preputium yang terlalu panjang, yaitu sampai melebihi glans penis sehingga kulit batang penis hilang setelah pemotongan (Syamsir, 2014).

5) Phimosis

Phimosis merupakan alasan tersering dilakukan sirkumsisi (82%). Namun, phimosis juga sering merupakan komplikasi sirkumsisi. Phimosis disebabkan oleh pemotongan preputium yang terlalu sedikit sehingga terjadi fibrosis pada saat penyembuhan. Phimosis dapat menyebabkan penderita mengalami kesulitan ereksi (Syamsir, 2014).



6) Trauma penis

Trauma penis mencakup pemotongan preputium penis yang terlalu banyak, terpotongnya glans penis, hingga corpus penis yang ikut terpotong (Syamsir, 2014).

7) Metal stenosi

Metal stenosis lebih sering terjadi pada anak yang disirkumsisi daripada anak yang tidak disirkumsisi. Orificium urethrae menjadi tempak berukuran lebih kecil. Metal stenosis dapat berawal dari metal ulserasi (Syamsir, 2014).

8) Jembatan kulit (*skin bridge*)

Jembatan kulit adalah suatu hubungan yang terdapat di antara kulit batang penis dengan corona glandis. Jembatan kulit merupakan komplikasi sirkumsisi pada neonatus (Syamsir, 2014).

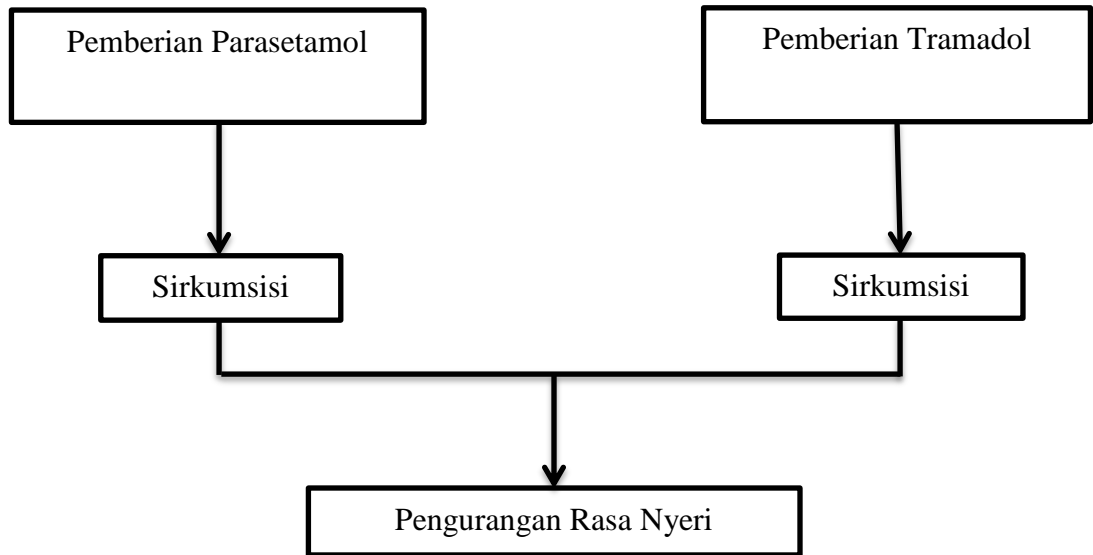
9) Komplikasi anestesi

Anestesi umum pada sirkumsisi dapat berbahaya dan dapat menyebabkan kematian. Anestesi local juga dapat berbahaya. Cairan anestesi yang masuk sampai ke corpus cavernosum dapat menimbulkan disfungsi ereksi (Syamsir, 2014).

10) Mortalitas atau Kematian

Kematian sering disebabkan oleh penggunaan anestesi umum. Anestesi umum pada sirkumsisi seharusnya digunakan dengan sangat selektif. Hindari penggunaan prokain yang sering menimbulkan reaksi anafilaktik (Syamsir, 2014).

## B. Kerangka Konsep



Gambar 4. *Kerangka Konsep*

## C. Hipotesis Penelitian

Terdapat perbandingan keefektifitas pemberian parasetamol dan tramadol terhadap rasa nyeri post-sirkumsisi.