

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Hipertensi merupakan salah satu komplikasi tersering pada kehamilan (ACOG, 2013), suatu studi di Amerika Serikat menunjukkan prevalensi hipertensi mencapai 28,1% dari seluruh kehamilan (Bello *et al*, 2021). Preeklamsia merupakan bagian dari hipertensi dalam kehamilan dan menjadi penyebab mortalitas serta morbiditas utama pada maternal dan perinatal di seluruh dunia (ACOG, 2019; ACOG, 2020). Diperkirakan kelainan multisistem ini terjadi pada 5%-7% kehamilan dan menyebabkan 15% mortalitas maternal atau lebih dari 70.000 kematian di dunia setiap tahunnya (Hogan *et al*, 2010; Wanderer *et al*, 2013). Dilaporkan 1 dari 25 wanita hamil di Amerika Serikat mengalami preeklamsia (The US Preventive Service Task, 2017). Survey kesehatan nasional menyebutkan prevalensi preeklamsia mencapai 25% dari seluruh kehamilan di Indonesia dengan presentasi terbanyak terjadi pada kehamilan di atas usia 35 tahun (Kemenkes RI, 2017; Fitriani dan Keni, 2021). Data lokal di RSUD Arifin Ahmad Provinsi Riau sebagai Rumah Sakit tipe B di Pekanbaru, tercatat terdapat 155 kasus persalinan dengan Preeklamsia pada tahun 2018 (Harahap, 2020). Disamping itu, RS Bina Kasih sebagai salah satu Rumah Sakit tipe C di kota Pekanbaru terdapat 102 kasus persalinan dengan preeklamsia sepanjang tahun 2021

Penyebab preeklamsia sampai saat ini masih belum diketahui dengan jelas. Terdapat beberapa teori yang mendasari terjadinya preeklamsia. Teori anti-angiogenesis plasenta dan inflamasi berlebihan merupakan teori yang paling sering dibahas (Lamarca, 2010). Penelitian membuktikan bahwa pada preeklamsia terjadi keadaan inflamasi sistemik yang berlebihan, diawali dengan gangguan invasi sel trofoblas normal ke dalam arteri spiral miometrium yang menyebabkan respon inflamasi sistemik yang tidak terkontrol dan kompleks yang melibatkan berbagai komponen yang diregulasi oleh sitokin (Brosens *et al*, 2011). Terdapat berbagai sitokin proinflamasi yang terlibat pada preeklamsia seperti TNF (*tumor necrosis factor*)- $\alpha$ , IL (interleukin)-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8,

IL-12, dan IL-18 yang utamanya dihasilkan oleh imun maternal maupun trofoblas (Cornelius, 2018; Vibratos, Hassiakos, dan Iayazzo, 2012; Ajith, 2015).

Pada preeklamsia, IL-1 $\beta$  dan IL-6 diyakini memiliki peranan penting dalam patogenesis penyakit ini. IL-1 $\beta$  merupakan interleukin yang pertama kali disekresi dan meningkat pada suatu keadaan inflamasi. IL-1 $\beta$  berperan sebagai mediator yang menyebabkan disfungsi endotel dan regulasi apoptosis seluler pada preeklamsia (Amash *et al*, 2012; Rusterholz *et al*, 2007). Bersama dengan TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  akan meningkatkan produksi thrombin, *platelet-activating factor*, dan *vascular cell adhesion molecule* (VCAM)-1, peningkatan permeabilitas sel endotel, serta meningkatkan koagulasi yang akan mencetuskan respon inflamasi (Sibai, 2009). Berbagai penelitian menemukan peningkatan kadar IL-1 $\beta$  di perifer maternal (Wang *et al*, 2010) dan juga ditemukan peningkatan ekspresi plasenta terhadap IL-1 $\beta$  pada pasien dengan preeklamsia (Ma *et al*, 2019).

Sementara itu, IL-6 merupakan interleukin utama dalam keadaan inflamasi, berperan dalam regulasi respon inflamasi pada fase akut dan modulasi keadaan pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Interleukin ini akan mengakibatkan peningkatan ekspresi molekul adhesi, aktivasi dan peningkatan permeabilitas endotelial dan memberikan dampak sistemik berupa respon inflamasi fase akut (Harmon *et al*, 2016; Lockwood *et al*, 2008). Selain itu IL-6 juga dapat menyebabkan vasokonstriksi dengan menginduksi sistem renin-angiotensin (Lamarca *et al*, 2007). Penelitian terbaru terhadap kehamilan dengan preeklamsia membuktikan adanya peningkatan sitokin pro-inflamasi secara signifikan berupa IL-6, IL-1 $\beta$  dan MCP-1 pada jaringan plasenta (Ma *et al*, 2019) Peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi ini terdapat akibat iskemia plasenta yang berlangsung kronis (Harmon *et al*, 2016).

Preeklamsia sering menyebabkan terganggunya proses kehamilan terutama kejadian kelahiran prematur dan gangguan pada fetal lainnya berupa oligohidramnion, solusio plasenta dan fetal distres (Madazli *et al*, 2014; Rezk *et al*, 2015) Rerata tindakan seksio sesarea pada preeklamsia diperkirakan sangat tinggi, hingga lebih dari 70% dari seluruh kasus (Amorim *et al*, 2015). Pasien yang memerlukan tindakan seksio sesarea tentunya memerlukan perencanaan anestesi yang tepat. Prinsip utama dalam prosedur anestesi pada seksio sesarea



adalah proses melahirkan janin yang aman dan komplikasi maternal yang paling minimal (Iddrisu dan Khan, 2021). Tindakan seksio sesarea dapat dilakukan dengan menggunakan anestesi umum maupun anestesi regional, seperti anestesi regional epidural dan anestesi regional spinal. Namun anestesi regional spinal merupakan teknik anestesi yang paling sering digunakan pada tindakan seksio sesarea karena memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas maternal yang rendah, minim keterlibatan *airway*, risiko aspirasi lebih kecil dan lebih mudah untuk dilakukan (Kim *et al.*, 2019). Studi terkini memperkirakan sebanyak 94% dari seluruh tindakan seksio sesarea di AS menggunakan teknik anestesi neuroaksial (Juang *et al.*, 2017).

Suatu tindakan seksio sesarea akan menyebabkan keadaan inflamasi berupa produksi berbagai respon imunobiologi alami dari jaringan yang cedera. Jaringan akan melepaskan asam arakidonat yang berasal dari fosfolipid membran sel, kemudian akan diubah menjadi prostaglandin (PG) melalui bantuan jalur enzim siklooksigenase. Terdapat berbagai jenis PG diproduksi, salah satunya PGE2 yang dikenal memiliki peran sangat penting dalam memulai suatu respon inflamasi dan timbulnya *cardinal signs* inflamasi. Selain itu, mediator inflamasi lain juga akan diproduksi oleh jaringan yang cedera berupa 5-HT, kinin, histamine, glutamate, leukotriens, *adenosine triphosphate* (ATP) dan *nitrous oxide* (NO) yang bersama sama mengeradikasi jaringan nekrotik dan menginisiasi pemulihan jaringan (Ricciotti dan Fitzgerald, 2011).

Kerusakan jaringan akibat tindakan seksio sesarea juga akan mencetuskan pelepasan berbagai sitokin yang terjadi. IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , dan IL-10 dianggap menjadi sitokin utama yang berperan dalam mekanisme modulasi inflamasi terkait pembedahan terutama dalam 24-72 jam pertama pasca operasi. (Lin, Calvano, dan Lowry, 2000) Sitokin ini dapat dihasilkan oleh sel imun (makrofag, limfosit dan sel mast) dan sel non-imun (sel endotel dan fibroblast) yang memiliki peranan penting dalam mekanisme pertahanan, penyembuhan luka, dan nyeri post-trauma. Pelepasan sitokin yang berlebihan pada periode perioperatif dapat mengganggu berbagai fungsi vital seperti sistem saraf pusat, kardiovaskular, paru, hati, dan ginjal (Hsing dan Wang, 2015). Studi menunjukkan tingginya kadar IL-6 berkaitan dengan komplikasi pasca operasi

dan dapat menjadi prediktor terkait morbiditas pasca pembedahan (Song *et al*, 2019; Veenhol *et al*, 2012).

Tujuan utama pengembangan anestesi dan pembedahan saat ini berfokus pada luaran yang aman dan bebas nyeri tidak hanya selama operasi tetapi juga pasca operasi. Nyeri perioperatif yang terjadi merupakan hal yang tidak dapat dihindari dan berkaitan erat dengan inflamasi. Anestesi regional spinal memiliki efek simpatolitik yang kuat terhadap nyeri dengan memblokir input aferen neural secara sentral dari lokasi trauma dan lebih lanjut akan menurunkan input eferen neural ke glandula adrenal (Yokoyama *et al*, 2005). Anestesi regional spinal juga dapat membatasi respon endokrin dan metabolik berlebih dengan menekan aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA) terhadap nyeri pembedahan, dengan dampak yang lebih jelas terutama pada tindakan operasi di bawah umbilikus (Mols, 2007).

Banyak penelitian yang menunjukkan keunggulan anestesi spinal dibandingkan anestesi general, mengurangi angka kejadian nyeri pasca operasi, mengurangi kejadian thrombosis vena dalam dan masa rawatan yang lebih singkat. (Safari *et al*, 2019; Moshari *et al*, 2018). Penelitian terbaru yang membandingkan anestesi spinal dan general pada pasien seksio sesarea menunjukkan peningkatan kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  pasca operasi secara signifikan dibandingkan pre operasi pada kelompok anestesi general, lebih lanjut kadar IL-6 dan TNF- $\alpha$  pasca operasi juga meningkat secara bermakna pada kelompok anestesi general dibanding kelompok anestesi spinal (Vosoughian *et al*, 2021).

Kehamilan dengan preeklamsia sangat berkaitan erat dengan keadaan inflamasi berlebih yang melibatkan berbagai sitokin pro-inflamasi termasuk interleukin yang terjadi sejak tahap awal kehamilan hingga persalinan. (Brosens *et al*, 2011; Redman dan Sargent, 2009). Manajemen preeklamsia berupa tindakan operasi seksio sesarea yang biasanya dilakukan juga menimbulkan peningkatan pelepasan mediator sitokin pro-inflamasi melalui mekanisme stimulus nyeri perioperatif. Pemberian analgetik perioperatif yang tepat tentu sangat penting untuk mengatasi rasa nyeri secara adekuat sehingga dapat memberikan rasa nyaman kepada pasien serta membatasi aktifitas inflamasi yang tercetus selama proses pembedahan.



Terdapat berbagai modalitas agen yang dapat digunakan untuk mengatasi nyeri perioperatif, salah satunya adalah obat anti-inflamasi non steroid (OAINS). Obat golongan ini bekerja dengan menghambat kerja enzim siklooksigenase, sehingga perubahan asam arakidonat menjadi PG tidak terjadi, dan pada akhirnya mencegah keadaan inflamasi yang berlebih (Qureshi dan Dua, 2019). OAINS lebih digunakan pada kasus seksio sesarea karena merupakan agen yang paling aman dibandingkan agen analgetik lainnya, seperti golongan opioid yang dapat memberikan efek fatal berupa depresi pernafasan pada neonatus bila masuk ke dalam sirkulasi (Tsen, 2009; Vogl *et al*, 2006). Selain itu, opioid juga bersifat lipofilik dengan berat molekul yang rendah sehingga dapat masuk bersama air susu ibu (Hendrickson dan McKeown, 2012).

Parecoxib merupakan agen OAINS yang dapat dipertimbangkan, obat ini termasuk golongan selektif COX-2 inhibitor. Obat ini merupakan COX-2 inhibitor pertama dalam bentuk injeksi yang dapat melewati sawar darah otak (Schug *et al*, 2009), sehingga dapat memberikan efek anti-neuroinflamasi dengan menghambat sintesis prostaglandin di sentral maupun perifer (Glare, Aubrey, dan Myles, 2019). Obat ini terbukti efektif sebagai analgetik postoperatif, berupa penurunan skala nyeri dan kebutuhan penggunaan analgetik pasca pembedahan. Keunggulan lainnya berupa tidak timbulnya efek samping potensial yang sering terabaikan berupa inhibisi platelet dan gangguan gastrointestinal seperti pada golongan OAINS lain (Zhu, Chen, dan Lin, 2018). Studi lain menunjukkan pemberian parecoxib IV pada ibu menyusui setelah operasi seksio sesarea tidak menimbulkan efek samping pada neonatus (Peach *et al*, 2012). Beberapa kelebihan obat parecoxib ini sangat sesuai dengan karakteristik analgetik yang dibutuhkan pada persalinan dengan preeklamsia, yaitu obat ini efektif sebagai analgetik poten perioperatif dan membatasi aktifitas inflamasi sistemik berlebih baik di sentral maupun perifer, serta tidak memberikan efek samping negatif pada neonatus.

Berbagai studi mengenai efek pemberian agen parecoxib terhadap respon inflamasi dan evaluasi nyeri peri-operatif telah dilakukan. Suatu studi mengenai efek pemberian parecoxib intravena pre operatif pada kasus mastektomi terhadap kadar IL-6 yang diperiksa pada jam ke-4, 8, dan 24, menemukan bahwa kadar IL-

6 lebih rendah secara signifikan pada kelompok parecoxib dibandingkan dengan kelompok kontrol, serta nilai *Visual analogue scale* (VAS) yang lebih rendah pada kelompok sampel (Teng *et al*, 2014). Hasil yang serupa juga ditemukan melalui penelitian mengenai efek pemberian selektif COX-2 inhibitor berupa parecoxib dalam operasi terbuka hepatektomi, dimana kadar IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, dan IL-8 yang diperiksa 48 jam dan 72 jam pasca pembedahan lebih rendah pada kelompok sampel (Chen *et al*, 2017). Selain itu studi terkait berupa pemberian parecoxib pada kasus *total knee arthroplasty* menunjukkan kadar PGE2 yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan placebo (Zhu *et al*, 2014).

Pada tindakan bedah minor seperti studi yang meneliti efek pemberian parecoxib 40 mg IV pre operatif oftalmologi, menunjukkan penurunan kadar IL-6 dan IL-8 secara signifikan dibandingkan placebo. Skala nyeri berdasarkan VAS juga menurun secara signifikan pada grup parecoxib. Hal ini menunjukkan agen selektif COX-2 inhibitor memberikan analgesia yang lebih baik dan juga dapat menurunkan respon inflamasi (Xu *et al*, 2010).

Penelitian mengenai efek pemberian parecoxib sebagai analgetik perioperatif sudah dilakukan di beberapa pusat pendidikan di Indonesia. Seperti penelitian di Makassar mengenai efek preventif multimodal analgesia berupa pemberian epidural anestesi bupivakain 0,125% dan parecoxib 40 mg pada operasi laparatomi ginekologi menunjukkan adanya penurunan kadar IL-1 $\beta$ , dan IL-6, dan CRP pasca operasi pada kelompok sampel dibandingkan kontrol (Djafar, 2013; Haeruddin dan Ahmad, 2013). Penelitian lainnya dilakukan di Bandung mengenai efek pemberian kombinasi bupivakain dan parecoxib pada operasi *open reduction internal fixation* (ORIF) tungkai bawah dengan anestesi epidural menunjukkan penurunan kadar IL-1 $\beta$  dan IL-6 secara signifikan 2 jam pasca operasi pada kelompok sampel (Ahmad dan Bisri, 2014) dan studi lainnya pada tindakan bedah laparatomi ginekologi dengan anestesi epidural menunjukkan kadar PGE2 yang lebih rendah dengan pemberian parecoxib pascaoperasi (Budianto *et al*, 2018)

Dengan mempertimbangkan keadaan inflamasi berlebih pada preeklamsia dan tingginya angka seksio sesarea, Parecoxib merupakan agen yang potensial karena memiliki keunggulan berupa analgetik sekaligus anti inflamasi poten yang



dapat bekerja pada perifer maupun sentral, serta memiliki efek samping yang minimal pada maternal dan neonatal sehingga sangat sesuai untuk digunakan pada kasus ini.

Berdasarkan paparan tersebut maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian parecoxib perioperatif terhadap kadar IL-1 $\beta$ , IL-6, prostaglandin dan nilai VAS pada pasien preeklamsia yang dilakukan seksio sesarea dengan anestesi spinal.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dibuat rumusan masalah yaitu:

1. Apakah ada pengaruh pemberian parecoxib terhadap kadar IL-1 $\beta$  pada pasien preeklamsia yang dilakukan tindakan seksio sesarea menggunakan anestesi spinal?
2. Apakah ada pengaruh pemberian parecoxib terhadap kadar IL-6 pada pasien preeklamsia yang dilakukan tindakan seksio sesarea menggunakan anestesi spinal?
3. Apakah ada pengaruh pemberian parecoxib terhadap kadar prostaglandin pada pasien preeklamsia yang dilakukan tindakan seksio sesarea menggunakan anestesi spinal?
4. Apakah ada pengaruh pemberian parecoxib terhadap nilai VAS pada pasien preeklamsia yang dilakukan tindakan seksio sesarea menggunakan anestesi spinal?

## 1.3 Tujuan Umum Penelitian

Mengkaji pengaruh pemberian parecoxib terhadap kadar IL-1 $\beta$ , IL-6, prostaglandin, dan nilai VAS pada pasien preeklamsia yang dilakukan tindakan seksio sesarea menggunakan anestesi spinal.

#### 1.4 Tujuan Khusus Penelitian

1. Mengkaji pengaruh pemberian parecoxib terhadap kadar IL-1 $\beta$  pada pasien preeklamsia yang dilakukan tindakan seksio sesarea dengan anestesi spinal.
2. Mengkaji pengaruh pemberian parecoxib terhadap kadar IL-6 pada pasien preeklamsia yang dilakukan tindakan seksio sesarea dengan anestesi spinal.
3. Mengkaji pengaruh pemberian parecoxib terhadap kadar prostaglandin pada pasien preeklamsia yang dilakukan tindakan seksio sesarea dengan anestesi spinal.
4. Mengkaji pengaruh pemberian parecoxib terhadap nilai VAS pada pasien preeklamsia yang dilakukan tindakan seksio sesarea dengan anestesi spinal.

#### 1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ditinjau dari beberapa aspek, yaitu ilmu pengetahuan dan praktisi.

##### 1.5.1 Bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan teknologi

1. Memperkuat teori tentang hubungan faktor inflamasi terhadap teknik anestesi dan prosedur pembedahan
2. Menjelaskan kegunaan dan efek pemberian parecoxib sebagai analgetik perioperatif terhadap kadar IL-1 $\beta$ , IL-6, prostaglandin, dan VAS pada pasien preeklamsia yang dilakukan tindakan seksio sesarea menggunakan anestesi spinal.

##### 1.5.2 Bagi Praktisi



1. Memberikan petunjuk mengenai pemberian parecoxib terhadap kadar IL-1 $\beta$ , IL-6, dan prostaglandin sebagai pertimbangan dalam memilih modalitas analgetik tambahan untuk teknik anestesi yang lebih unggul.
2. Pemberian parecoxib menjadi pertimbangan untuk penanganan nyeri perioperatif sehingga dapat mengurangi masa rawat dan pemulihan yang lebih baik.

