

## Efektivitas COX-2 Inhibitor Sebagai Preemptive Analgesia pada Operasi Total Knee Arthroplasty

Sultan Yosua Siriwa<sup>1\*</sup>,  
Suparto Suparto<sup>2</sup>,  
Rudy Ciulianto<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida wacana, Jakarta, Indonesia.

<sup>2</sup> Departemen Anestesi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida wacana, Jakarta, Indonesia.

<sup>3</sup> Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida wacana, Jakarta, Indonesia.

### Abstrak

Nyeri pasca operasi khususnya prosedur *Total Knee Arthroplasty* (TKA) merupakan salah satu masalah yang sering ditemukan. Penggunaan analgetik adekuat merupakan tatalaksana utama untuk menekan efek samping nyeri yaitu imobilisasi, penurunan *range of motion* (ROM), peningkatan risiko tromboemboli dan penurunan tingkat keberhasilan rehabilitasi. Beberapa studi terdahulu melaporkan adanya kemungkinan efek terapeutik yang signifikan terhadap respon nyeri pasca operasi dengan penggunaan metode *preemptive analgesia* dengan *cyclooxygenase-2 inhibitor* (COX-2 inhibitor). Tujuan penulisan untuk mengetahui efektivitas COX-2 inhibitor dengan metode *preemptive analgesia* pada operasi *total knee arthroplasty* melalui studi literatur. Pencarian data dilakukan pada beberapa *database* jurnal elektronik *PubMed*, *ProQuest* dan *Google Scholar*, dengan kata kunci "*cyclooxygenase 2 inhibitors*", "*COX-2 inhibitor*", "*celecoxib*", "*valdecoxib*", "*rofecoxib*", "*etoricoxib*", "*non-steroidal anti-inflammatory drugs*", "*preoperative analgesia*", dan "*total knee arthroplasty*". pada tahun 2013-2022. Keseluruhan studi menunjukkan respon signifikan penggunaan COX-2 inhibitor dalam metode *preemptive analgesia* untuk menekan respon nyeri saat istirahat dan saat gerakan fleksi lutut pasca tindakan TKA apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Metode PA dengan COX-2 inhibitor juga terbukti berhasil menurunkan tingkat penggunaan *salvatory analgetics* yang secara tidak langsung mengindikasikan bahwa kontrol nyeri telah berhasil dilakukan. COX-2 inhibitor terbukti efektif menurunkan respon nyeri dengan metode *preemptive analgesia* pada pasien yang menjalani prosedur TKA.

**Kata Kunci:** COX-2 inhibitor, *preemptive analgesia*, *total knee arthroplasty*

## Effectiveness of COX-2 Inhibitors as Preemptive Analgesia in Total Knee Arthroplasty Surgery

\*Corresponding Author : Sultan Yosua Siriwa

Corresponding Email :  
sultan.102019069@civitas.ukrida.ac.id

Submission date : June 11<sup>th</sup> 2024

Revision date : July 16<sup>th</sup>, 2024

Accepted date : August 14<sup>th</sup>, 2024

Published date : August 22<sup>th</sup>, 2024

Copyright (c) 2024 Sultan Yosua Siriwa, Suparto, Rudy Ciulianto



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

### Abstract

Post-operative pain, especially TKA procedures, is a problem that is often encountered. The use of adequate analgesics is the main treatment to reduce the side effects of pain, namely immobilization, decreased range of motion (ROM), increased risk of thromboembolism and decreased success rate of rehabilitation. Several previous studies reported the possibility of a significant therapeutic effect on the postoperative pain response by using *preemptive analgesia* methods with *cyclooxygenase-2 inhibitors* (COX-2 inhibitors). The aim of this study was to determine the effectiveness of COX-2 inhibitors using the *preemptive analgesia* method in *total knee arthroplasty surgery* through a literature study. Data searches were carried out on several electronic journal databases *PubMed*, *ProQuest* and *Google Scholar*, with the keywords "*cyclooxygenase 2 inhibitors*", "*COX-2 inhibitor*", "*celecoxib*", "*valdecoxib*", "*rofecoxib*", "*etoricoxib*", "*non-steroidal anti-inflammatory drugs*", "*preoperative analgesia*", and "*total knee arthroplasty*". in 2013-2022. Overall, the study showed a significant response to the use of COX-2 inhibitors in *preemptive analgesia* methods to suppress the pain response at rest and during knee flexion after TKA when compared with the control group. The PA method with COX-2 inhibitors has also been proven to be successful in reducing the level of use of *salvatory analgetics*, which indirectly indicates that pain control has been successful. COX-2 inhibitors have been proven to be effective in reducing the pain response as a *preemptive analgesia* method in patients undergoing TKA procedures.

**Keywords:** COX-2 inhibitor, *preemptive analgesia*, *total knee arthroplasty*

### How to Cite

Siriwa, S. Y., Suparto, & Ciulianto, R. (2024). Effectiveness of COX-2 Inhibitors as Preemptive Analgesia in Total Knee Arthroplasty Surgery. *Jurnal MedScientiae*, 3(2): 219-226. Available from : <https://ejournal.ukrida.ac.id/index.php/ms/article/view/3247> DOI: <https://doi.org/10.36452/JMedScientiae.v3i2.3247>

## Pendahuluan

Nyeri pasca operasi merupakan salah satu masalah yang muncul pada penatalaksanaan pasien dengan tindakan operasi, termasuk pada tindakan bedah ortopedi. Ndebea *et al.* (2020) dalam studinya melaporkan bahwa prevalensi nyeri pasca operasi ortopedi berkisar antara 61% hingga 95,2%.<sup>1</sup> Studi oleh Arefayne *et al.* (2020) juga melaporkan hal yang sejalan, dengan kejadian nyeri post operasi ortopedi yang tergolong tinggi, yaitu mencapai 70,5%.<sup>2</sup> Nyeri akut yang dirasakan pasca operasi berpotensi menjadi nyeri kronik yang bertahan selama lebih dari tiga bulan. Lopes *et al.* (2021) melaporkan bahwa tingkat kejadian nyeri kronik pasca operasi ortopedi berkisar antara 10-50%, dengan 2-10% diantaranya melaporkan nyeri kronik hebat.<sup>3</sup> Nyeri pasca operasi yang tidak ditangani dengan baik akan menyebabkan berbagai konsekuensi negatif pada pasien, seperti meningkatnya morbiditas (gangguan fungsi kardiorespirasi, gastrointestinal dan renal, akibat gangguan fungsi fisiologis ataupun psikologis), munculnya nyeri kronik pasca operasi (CPOP; *chronic postoperative pain*), gangguan fungsi, perbaikan dan kualitas hidup tergantung intensitas nyeri yang dirasakan, serta penggunaan anti nyeri berkepanjangan yang berisiko meningkatkan efek samping penggunaannya.<sup>4,5</sup>

*Total knee arthroplasty* (TKA) merupakan salah satu tindakan dengan kejadian nyeri pasca operasi yang tinggi. Li *et al.* (2019) melaporkan bahwa tindakan TKA menyebabkan munculnya kejadian nyeri moderat pasca tindakan mencapai 30% dan nyeri hebat sebesar 60%.<sup>6</sup> Selain itu, nyeri akut tersebut juga dapat berlangsung dalam jangka waktu lebih dari tiga bulan sehingga memicu nyeri persisten dengan prevalensi 10-34% dengan intensitas nyeri sedang hingga berat.<sup>7</sup> Tingginya angka kejadian nyeri pasca tindakan TKA berpotensi menyebabkan terhambatnya mobilisasi dini, penurunan *range of motion* (ROM), peningkatan risiko tromboemboli, penurunan tingkat keberhasilan rehabilitasi, hingga penurunan kualitas hidup pasca tindakan.<sup>6</sup> Oleh karena itu, perlu dilakukan intervensi untuk melakukan tindakan pencegahan dan mengontrol intensitas nyeri yang dirasakan segera setelah operasi, untuk menekan berbagai komplikasi yang mungkin muncul pada pasien akibat nyeri pascaoperasi yang tidak tertangani dengan baik.

Tindakan pemberian analgesik sebelum dan selama tindakan operasi yang dikenal dengan istilah "*preemptive analgesia* (PA)" merupakan salah satu metode yang saat ini digunakan untuk menekan efek nyeri postoperasi, termasuk pada tindakan TKA. Berbagai studi melaporkan bahwa prosedur ini meningkatkan kontrol nyeri pascaoperasi secara signifikan. Penprase *et al.* (2015) dalam studi literatur sistematis melaporkan bahwa terapi analgesik sebelum dan selama operasi memberikan efek terapeutik terhadap kontrol nyeri pascaoperasi.<sup>8</sup> Studi lain oleh Xu *et al.* (2019) juga melaporkan hal yang sejalan, tindakan analgesik preoperatif dan intraoperatif merupakan prosedur yang telah terbukti dapat menurunkan efek nyeri postoperasi secara signifikan melalui penekanan pada berbagai jalur hantaran nyeri ataupun bekerja pada pusat rangsang nyeri di otak.<sup>9</sup> Lubis *et al.* (2018) yang secara khusus meneliti tentang tatalaksana nyeri pada TKA, melaporkan bahwa PA merupakan salah satu metode yang optimal untuk menekan respon nyeri pasca TKA dengan metode kombinasi.<sup>10</sup> Menimbang hal tersebut, maka metode PA merupakan metode preventif untuk mencegah munculnya nyeri pasca operasi khususnya intensitas sedang dan berat yang berpotensi menjadi nyeri persisten.

*Cyclooxygenase-2* (COX-2) inhibitor yang merupakan bagian dari kelompok *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID) salah satu golongan anti nyeri yang berpotensi digunakan sebagai metode PA pada berbagai tindakan operasi, termasuk pada tindakan TKA. Mekanisme kerjanya yang menekan produksi COX-2 akan berperan dalam proses inflamasi yang secara tidak langsung akan menekan respon nyeri pada lokasi yang mengalami proses peradangan.<sup>11</sup> Xu *et al.*, melaporkan bahwa penggunaan COX-2 inhibitor atau NSAID secara umum memiliki efek terapeutik untuk menurunkan kejadian nyeri pasca operasi.<sup>9</sup> Penprase *et al.* (2015) juga melaporkan hal yang sejalan, dengan COX-2 inhibitor sebagai salah satu kandidat antinyeri yang superior dibandingkan golongan lainnya.<sup>8</sup> Jiang *et al.* (2020) dalam sebuah studi metaanalisis yang melibatkan pasien dengan *total knee/hip arthroplasty* (TKA, THA) menunjukkan bahwa penggunaan COX-2 inhibitor sebagai *preemptive analgesia* tergolong signifikan dibandingkan dengan placebo.<sup>12</sup> Lubis *et al.* (2018) juga melaporkan bahwa terapi dengan celecoxib yang

dikombinasikan dengan pregabalin terbukti signifikan dalam tindakan pencegahan munculnya nyeri pasca operasi TKA melalui studi acak ganda.<sup>10</sup>

## Metodologi

Pencarian literatur ilmiah dilakukan pada *database* jurnal elektronik *PubMed*, *ProQuest* dan *Google Scholar* dengan menggunakan *Boolean operator* dengan beberapa skenario yang menggunakan kata kunci yang berbeda. Peneliti menggunakan kata kunci “*cyclooxygenase 2 inhibitors*”, “*COX-2 inhibitor*”, “*celecoxib*”, “*valdecoxib*”, “*rofecoxib*”, “*etoricoxib*”, “*non-steroidal anti-inflammatory drugs*”, “*preoperative analgesia*”, dan “*total knee arthroplasty*”. Pada pencarian di *PubMed*, didapatkan 120 studi, 2.567 studi dari *database ProQuest*, dan 1.045 studi dari *database Google Scholar*. Literatur yang diambil adalah yang telah dipublikasikan sejak 2013 hingga 2022. Pencarian studi dilakukan dengan menggunakan prinsip PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*), yaitu mengenai pengaruh variabilitas tekanan darah terhadap kejadian sindrom koroner akut pada populasi umum.

Kriteria inklusi pada pencarian artikel ini adalah semua studi dalam bahasa Inggris berupa *clinical trial*, *cross-sectional*, *cohort*, atau *case-control*, studi yang memiliki subjek penelitian populasi yang menjalani tindakan *total knee arthroplasty* atas indikasi apapun, studi yang menggunakan skala nyeri sebagai *primary outcome* yang dinilai dengan menggunakan skoring *visual analogue scale* (VAS) dan data pendukung lainnya seperti penggunaan analgesia tambahan postoperatif selain penggunaan *preemptive analgesia*.

Kriteria eksklusi berupa semua studi tidak dalam *full-text*, studi yang tidak relevan berdasarkan hasil skrining judul, abstrak atau hasil penelitian, studi yang terdeteksi ganda pada berbagai *database* jurnal hanya akan diambil satu kali, sedangkan sisanya akan dieksklusi dari perhitungan total studi yang diambil dan studi yang melibatkan pasien dengan riwayat operasi lutut berulang dan riwayat neuropati perifer.

Semua studi yang terskrining menggunakan *keyword* yang telah disebutkan diatas. Keseluruhan jurnal yang didapatkan adalah sebanyak 1.045 studi yang terdiri dari 48

studi melalui *PubMed*, 451 studi melalui *ProQuest* dan 546 studi melalui *Google Scholar*. Keseluruhan studi yang didapatkan tersebut diskriming berdasarkan judul dan abstrak. Pada proses ini, tereksklusi sebanyak 950 studi sehingga tersisa 95 studi. Sebanyak 50 studi dieksklusi karena terdapat studi yang terhitung ganda. Setelah dilakukan skrining pada isi dan pembahasan jurnal, maka didapatkan 11 studi yang dapat digunakan sebagai dasar untuk studi literatur.

## Hasil dan Pembahasan

Keseluruhan studi (11 studi) menyebutkan bahwa penggunaan regimen *COX-2 inhibitor* seperti *celecoxib*, *rofecoxib*, dan *etoricoxib* dalam metode PA berperan menurunkan respon nyeri, baik dalam keadaan istirahat ataupun saat dilakukan gerakan fleksi pada lutut pasca operasi TKA apabila dibandingkan dengan metode non-PA (kontrol). Sebanyak 6 studi diantaranya, secara spesifik menyebutkan bahwa terdapat perbedaan bermakna respon nyeri pascaoperasi dalam kurun waktu tertentu, yaitu 6 jam, 12 jam, 24 jam 48 jam, atau hingga 72 jam pasca operasi.<sup>13-18</sup> Bahkan Xu *et al.* (2022) menyajikan data mengenai respon terapeutik dalam hal perbaikan nyeri dalam kurun waktu yang lebih panjang, yaitu hingga 3 bulan.<sup>15</sup> Peneliti menilai bahwa hal ini sangat krusial, karena efek terapeutik yang ingin dicapai dengan metode PA menggunakan *COX-2 inhibitor* adalah efek analgesik yang lebih efektif serta diharapkan dapat mencegah terjadinya nyeri kronik pasca operasi TKA. Nyeri kronik pasca TKA merupakan salah satu masalah pasca operasi yang perlu menjadi perhatian karena potensi penurunan kualitas hidup akibat nyeri persisten yang dialami.<sup>20</sup> Rice *et al.* (2018) melaporkan bahwa prevalensi nyeri pasca tindakan TKA berkisar antara 10-34% dalam kurun waktu  $\geq 3$  bulan setelah operasi.<sup>7</sup> Petersen *et al.* (2015) juga melaporkan hal yang serupa, dengan prevalensi sebesar 19% pada prosedur TKA primer dan 47% pada prosedur TKA sekunder, mengalami nyeri kronik pasca operasi dengan intensitas berat hingga tidak tertahankan.<sup>22</sup>

Table 1. Hasil Penelitian

Penulis	Metode	Pengukuran	Hasil
Munteanu <i>et al.</i> (2016) <sup>13</sup>	<i>Randomised double-blind placebo-controlled trial</i>  Populasi: 165 pasien yang menjalani operasi TKA, dibagi menjadi tiga kelompok dengan masing-masing berjumlah 55 subjek	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kadar morfin subkutan dan intravena</li> <li>Kualitas nyeri (VAS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Penggunaan etoricoxib preoperasi (<math>44 \pm 16</math> mg) dan postoperasi (<math>52 \pm 23</math> mg) terbukti menurunkan jumlah penggunaan morfin dibanding kontrol (<math>71 \pm 20</math> mg) (<math>p=0,001</math>)</li> <li>Terdapat perbedaan bermakna antara skala nyeri postoperasi pada kelompok penggunaan etoricoxib preoperasi dan postoperasi (<math>p=0,02</math>), menunjukkan adanya efek PA.</li> <li>Tidak ada perbedaan efek samping bermakna antara ketiga kelompok uji (<math>p&gt;0,05</math>).</li> </ul>
Liu <i>et al.</i> (2018) <sup>14</sup>	<i>Randomized, controlled study</i>  Populasi: 226 pasien yang menjalani operasi TKA di Rumah Sakit Hebei, China	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jumlah <i>patient-controlled analgesia</i> (PCA) yang terdiri dari 1 mg fentanyl, 50 mg tramadol, dan 5 mg granisetron, diencerkan dalam 100 mL</li> <li>Kualitas nyeri postoperasi (VAS) saat istirahat dan fleksi, serta <i>Patient's Global Assessment</i> (PGA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terdapat perbedaan bermakna antara skor VAS nyeri saat istirahat dan saat posisi fleksi 2 jam (<math>p&lt;0,05</math>), 6 jam (<math>p&lt;0,05</math>), 12 jam (<math>p&lt;0,05</math>) dan 24 jam (<math>p&lt;0,05</math>) postoperasi antara kelompok analgesia <i>preoperatif</i> dan analgesia <i>postoperatif</i>, tetapi tidak ada perbedaan bermakna pada skor VAS nyeri preoperasi (<math>p&gt;0,05</math>), 48 jam (<math>p&gt;0,05</math>) dan 72 jam (<math>p&gt;0,05</math>) postoperasi antara kelompok analgesia <i>preoperatif</i> dan analgesia <i>postoperative</i></li> <li>Tidak ada perbedaan skor PGA antara kelompok analgesia <i>preoperative</i> dan <i>postoperative</i> saat preoperasi (<math>p&gt;0,05</math>) atau 72 jam postoperasi (<math>p&gt;0,05</math>), tetapi bermakna pada 2 jam (<math>p&lt;0,05</math>), 6 jam (<math>p&lt;0,05</math>), 12 jam (<math>p&lt;0,05</math>), 24 jam (<math>p&lt;0,05</math>) dan 48 jam (<math>p&lt;0,05</math>) antara kelompok preoperasi dan kelompok postoperasi.</li> <li>Penggunaan PCA lebih kecil pada kelompok analgesia <i>preoperative</i> dibandingkan kelompok analgesia <i>postoperative</i> (<math>p&lt;0,05</math>)</li> </ul>
Xu <i>et al.</i> (2022) <sup>15</sup>	<i>Randomized, controlled study</i>  Populasi: 141 pasien yang menjalani operasi TKA di Rumah Sakit Chongqing, China	Kualitas nyeri postoperasi (VAS) saat istirahat dan aktivitas pada 1 hari, 3 hari, 1 minggu, 3 minggu, 6 minggu, 3 bulan, 6 bulan dan 12 bulan postoperasi.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terdapat perbedaan bermakna antara skor VAS nyeri saat istirahat pada 3 minggu (<math>p=0,013</math>), 6 minggu (<math>p=0,046</math>) antara kelompok analgesia preoperasi dan postoperasi</li> <li>Terdapat perbedaan bermakna antara skor VAS nyeri saat aktivitas pada 1 minggu (<math>p=0,015</math>), 3 minggu (<math>p=0,003</math>), 6 minggu (<math>p=0,003</math>) dan 3 bulan (<math>p=0,012</math>) postoperasi antara kelompok analgesia preoperasi dan postoperasi</li> </ul>
Zhou <i>et al.</i> (2023) <sup>16</sup>	<i>Prospective controlled randomized study</i>  Populasi: 160 pasien yang menjalani TKA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kualitas nyeri saat bergerak dengan skor VAS</li> <li>Jumlah sufentanil kumulatif yang digunakan dalam 48 jam postoperasi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Skor VAS saat istirahat dan bergerak pada kelompok kombinasi (C+P) paling rendah dibandingkan dengan tiga kelompok lainnya secara signifikan pada 6, 12, 24 dan 48 jam postoperasi (<math>p&lt;0,05</math>)</li> <li>Dosis kumulatif sufentanil post operasi terbukti paling rendah pada kelompok C+P dibandingkan tiga kelompok lainnya pada 6, 12, 24 dan 48 jam post operasi (<math>p&lt;0,05</math>)</li> <li>Penggunaan <i>Celecoxib</i> terbukti menurunkan respon nyeri post operasi serta dosis sufentanil secara bermakna dibandingkan dengan kelompok kontrol dan pregabalin (<math>p&lt;0,05</math>), tetapi berada di bawah kelompok C+P</li> </ul>
Lee <i>et al.</i> (2014) <sup>17</sup>	<i>Prospective, randomized, controlled, single-center trial</i>  Populasi: 41 seluruh pasien yang menjalani TKA unilateral dengan indikasi osteoarthritis genu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Skor nyeri postoperasi saat istirahat dan bergerak dengan <i>Numeric Rating Scale</i> (NRS)</li> <li>Dosis kumulatif sufentanil postoperasi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kelompok PA menggunakan kombinasi pregabalin dan <i>Celecoxib</i> memberikan respon kontrol nyeri yang lebih baik saat istirahat secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol pada 6 dan 12 jam post operasi (<math>p&lt;0,05</math>)</li> <li>Kelompok PA menggunakan kombinasi pregabalin dan <i>Celecoxib</i> memberikan respon kontrol nyeri yang lebih baik saat bergerak secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol pada 6, 12, 24 dan 48 jam post operasi (<math>p&lt;0,05</math>)</li> </ul>

Shen <i>et al.</i> (2009) <sup>18</sup>	<p><i>Randomized, double-blind controlled clinical trial</i></p> <p>Populasi: 60 pasien yang menjalani TKA</p>	<p>Skor nyeri post operasi dengan VAS dan penggunaan analgetik tambahan pasca operasi</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis kumulatif sufentanil lebih rendah secara signifikan pada kelompok kombinasi dibandingkan kelompok kontrol 6,12, 24 dan 48 jam post operasi (<math>p&lt;0,05</math>)</li> </ul> <p><i>Celecoxib</i> yang diberikan sebelum operasi TKA dilakukan (metode PA) menunjukkan adanya penurunan respon nyeri postoperasi serta penurunan dosis analgetic yang diberikan pasca operasi (<math>p&lt;0,05</math>)</p>
Lubis <i>et al.</i> (2018) <sup>10</sup>	<p><i>Double-blind controlled clinical trial</i></p> <p>Populasi: 30 pasien dengan osteoarthritis yang menjalani operasi TKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nyeri post operasi dengan skor VAS</li> <li>Jumlah total konsumsi morfin postoperasi</li> </ul>	<p>Terdapat perbedaan bermakna pada total penggunaan morfin dan nyeri post operasi pada kelompok PA 1 jam sebelum dan PA 72 jam sebelum tindakan, dibandingkan dengan kelompok kontrol (<math>p&lt;0,001</math>), tetapi tidak ada perbedaan antara keduanya (<math>p&gt;0,05</math>)</p>
Zhou <i>et al.</i> (2017) <sup>19</sup>	<p><i>Randomized-controlled trial</i></p> <p>Populasi: 333 ibu hamil berusia 15-49 tahun dengan perbandingan kasus dan kontrol adalah 1:2, yang melakukan pemeriksaan ANC pertama kali di kota Durame</p>	<p>Skor nyeri post operasi dengan VAS, <i>Patient Global Assessment</i> (PGA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Celecoxib</i> yang diberikan 1 jam sebelum dan 24 jam sebelum operasi TKA, menunjukkan perbaikan nyeri yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok yang diberikan pasca operasi, baik dalam keadaan istirahat ataupun saat fleksi lutut (<math>p&lt;0,05</math>).</li> <li>Tidak terdapat perbedaan bermakna dalam hal nyeri pasca operasi pada pasien yang mendapatkan terapi 1 jam sebelum dan 24 jam sebelum operasi TKA (<math>p&gt;0,05</math>)</li> <li>Terdapat perbaikan skor PGA yang signifikan antara kelompok 1 jam sebelum dan 24 jam sebelum, dibandingkan dengan kelompok <i>celecoxib</i> postoperasi (<math>p&lt;0,05</math>)</li> <li>Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok yang mendapatkan <i>celecoxib</i> 400 mg, 1 jam sebelum dan 24 jam sebelum operasi TKA (<math>p&lt;0,05</math>).</li> </ul>
Ssamy <i>et al.</i> (2018) <sup>20</sup>	<p><i>Cross-sectional</i></p> <p>Populasi: 67 pasien dengan OA genu yang menjalani prosedur TKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kualitas nyeri post operasi (VAS)</li> <li><i>Range of movement</i> (ROM) lutut pasca operasi TKA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terdapat penurunan respon nyeri postoperasi bermakna pada kelompok dengan PA, dibandingkan dengan kelompok kontrol pada 24, 48 dan 72 jam post operasi (<math>p&lt;0,05</math>)</li> <li>Terdapat perbaikan ROM yang lebih cepat secara bermakna pasca operasi pada kelompok dengan metode PA dibandingkan kelompok kontrol (<math>p&lt;0,05</math>)</li> </ul>
Bian <i>et al.</i> (2023) <sup>21</sup>	<p><i>Randomized double-blinded controlled trial</i></p> <p>Populasi: 88 ibu hamil yang melakukan pemeriksaan ANC di keempat RS yang disebutkan di atas</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kualitas nyeri post operasi (VAS)</li> <li>Penggunaan antinyeri tambahan selain regimen yang diberikan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terdapat penurunan respon nyeri bermakna saat istirahat pada kelompok dengan penggunaan <i>parecoxib</i> preoperasi dibandingkan dengan kelompok kontrol pada 1, 6, 12, 24 jam, 2 hari, 3 hari, 5 hari dan 14 hari pasca operasi TKA (<math>p=0,039</math>)</li> <li>Tidak terdapat penurunan respon nyeri bermakna saat pergerakan sendi lutut pada kelompok dengan penggunaan <i>parecoxib</i> preoperasi dibandingkan dengan kelompok kontrol pada 1, 6, 12, 24 jam, 2 hari, 3 hari, 5 hari dan 14 hari pasca operasi TKA (<math>p=0,039</math>)</li> </ul>

*COX-2 inhibitor* melalui mekanisme kerjanya yang dapat menekan sensitisasi nyeri secara perifer dan sentral, memegang peranan penting untuk mencegah produksi prostaglandin yang merupakan substansi utama penyebab nyeri pasca operasi. Regimen ini bekerja dengan menekan prostaglandin dan desensitisasi reseptor *COX-2* pada berbagai sel inflamasi seperti makrofag dan fibroblast, sehingga meningkatkan ambang potensial aksi ujung saraf nyeri serta menekan respon aktivasi sel radang. Hal ini akan berefek pada tingginya ambang yang harus dicapai untuk menghasilkan respon nyeri. Selain itu, *COX-2 inhibitor* juga bekerja dengan mengamplifikasi proses desensitisasi sentral, yaitu dengan menekan aktivitas *COX-2* di neuron *cornu posterior*, yang merupakan lokasi sinaps antara neuron orde I dan orde II. Penekanan produksi prostaglandin tersebut juga akan menurunkan inhibisi terhadap interneuron GABAergik sehingga sel sensorik yang bertanggung jawab terhadap respon nyeri akan menjadi lebih sulit untuk teraktivasi. Melalui kedua mekanisme inilah, *COX-2 inhibitor* dalam metode PA berpotensi menekan respon nyeri dengan lebih baik dibandingkan dengan pemberiannya pada fase postoperasi saja.<sup>23</sup>

*Preemptive analgesia* (PA) telah terbukti meningkatkan percepatan mobilisasi dini pada pasien postoperasi TKA, sehingga menurunkan risiko imobilisasi dan trombosis vena dalam, serta dapat mempercepat proses pemulihan, baik jaringan ataupun kualitas hidup pasien.<sup>24</sup> Peneliti menemukan 2 studi yang melaporkan efek samping penggunaan *COX-2 inhibitor*, dengan satu studi menjelaskan efek samping tunggal penggunaan *COX-2 inhibitor* dan satu studi lainnya menjelaskan efek samping kombinasi *COX-2 inhibitor* dengan obat anti nyeri neuropatik, yaitu pregabalin. Peneliti tidak mendapatkan data lebih lanjut mengenai efek samping signifikan ataupun efek idiosinkrasi obat yang muncul pada berbagai penelitian tersebut. Hal ini menunjukkan bahwa *COX-2 inhibitor* termasuk golongan analgetik yang relatif aman untuk digunakan untuk mencegah nyeri pascaoperasi dengan metode PA. Selain itu, berbagai komorbiditas dan faktor risiko yang mungkin dapat memperberat kondisi subjek akibat penggunaan *COX-2 inhibitor* seperti gangguan fungsi hati dan ginjal, serta adanya riwayat penyakit jantung sudah dieksklusikan pada hampir seluruh penelitian yang dilibatkan dalam studi ini. Hal

ini bertujuan untuk memastikan bahwa tidak terdapat kontraindikasi absolut ataupun relatif penggunaan *COX-2 inhibitor* yang mungkin dapat mengganggu hasil penelitian, seperti munculnya perburukan fungsi organ-organ tersebut saat atau setelah penelitian berlangsung.<sup>10</sup>

Peneliti tidak menemukan studi yang menjelaskan potensi *COX-2 inhibitor* untuk mencegah munculnya nyeri kronik dalam kurun waktu yang lebih panjang. Keseluruhan studi melaporkan hambatan penelitian yang sama, yaitu tidak meneliti efek protektif *COX-2 inhibitor* terhadap risiko nyeri kronik. Hal ini dikarenakan adanya hambatan sumber daya dalam penelitian, sehingga efek terapeutik dan protektif jangka panjang terhadap respon nyeri pasca tindakan TKA tidak dapat dinilai. Menimbang hal tersebut, peneliti menilai perlunya dilakukannya penelitian lebih lanjut mengenai besarnya efek analgetik dan potensi preventif penggunaan *COX-2 inhibitor* terhadap nyeri kronik pasca tindakan, khususnya pada TKA. Informasi ini akan berdampak besar pada tatalaksana nyeri yang tentunya akan meningkatkan kualitas hidup pasien pasca tindakan TKA.<sup>10,25</sup>

Selain menilai respon nyeri, peneliti juga menilai penggunaan analgetik poten yang digunakan sebagai *salvatory analgetic*, yang secara tidak langsung mengindikasikan efektivitas dan efisiensi penggunaan *COX-2 inhibitor* dalam metode PA. Peneliti menemukan sebanyak 6 studi yang melaporkan dosis analgetik poten golongan opioid seperti fentanil, morfin, sufentanil dan petidin, yang digunakan sebagai analgetik tambahan untuk menekan respon nyeri pada subjek, sehingga mencapai skor nyeri VAS yang diinginkan, dengan mayoritas studi menargetkan skor VAS 1-2. Keseluruhan studi melaporkan penggunaan opioid dengan dosis yang lebih kecil secara bermakna pada kelompok subjek dengan *COX-2 inhibitor* dengan metode PA dibandingkan dengan kelompok non-PA atau hanya dengan metode analgetik *postoperative*. Peneliti menilai bahwa lebih rendahnya penggunaan opioid merepresentasikan efek analgetik metode PA dengan *COX-2 inhibitor* yang telah berhasil menurunkan respon nyeri pasca TKA lebih signifikan dibandingkan kelompok kontrol. Hal ini tentunya merupakan informasi yang sangat penting, karena dengan memberikan analgetik dengan metode PA dengan dosis minimal dengan menggunakan

prinsip *multimodal analgesia*, efek samping akibat penggunaan analgetik dalam dosis besar dapat ditekan, sehingga tingkat keamanan penggunaan analgesik juga akan meningkat secara signifikan.<sup>10</sup>

Lubis *et al.* (2018) dalam studinya secara spesifik meneliti tentang efek pemberian dosis berulang *COX-2 inhibitor* dengan metode PA pada pasien yang menjalani prosedur TKA. Studi ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan efek terapeutik bermakna dalam hal skor VAS dan dosis penggunaan morfin sebagai analgetik tambahan antara kelompok yang mendapatkan dosis tunggal ataupun dosis berulang ( $p > 0,05$ ). Studi ini menambahkan bahwa terdapat risiko efek samping yang bersifat *dose dependent*, sehingga dosis berulang *COX-2 inhibitor* tidak disarankan untuk meminimalkan munculnya efek samping.<sup>10</sup>

### Simpulan

Berdasarkan analisis hasil studi literatur di atas, diketahui bahwa *COX-2 inhibitor* dalam regimen *preemptive analgesia* (PA) terbukti secara signifikan menurunkan nyeri postoperasi *total knee arthroplasty* (TKA) serta menurunkan total dosis *salvatory analgetic* yang digunakan untuk menurunkan respon nyeri pasca operasi. Walaupun demikian, belum ditemukan adanya studi yang membahas secara spesifik frekuensi dan dosis optimal *COX-2 inhibitor* yang memberikan efek analgetik terapeutik yang paling signifikan pasca prosedur TKA. Selain itu, informasi mengenai perbandingan efektivitas serta efek samping, *COX-2 inhibitor* tunggal ataupun kombinasi dengan analgetik lain sebagai regimen PA belum diteliti secara optimal.

### Daftar Pustaka

1. Ndebea AS, van den Heuvel SA, Temu R, Kaino MM, van Boekel RL, Steegers MA. Prevalence and risk factors for acute postoperative pain after elective orthopedic and general surgery at a tertiary referral hospital in Tanzania. *J Pain Res.* 2020;13:3005–11.
2. Arefayne NR, Seid Tegegne S, Gebregzi AH, Mustofa SY. Incidence and associated factors of post-operative pain after emergency orthopedic surgery: A multi-centered prospective observational cohort study. *International Journal of Surgery Open.* 2020;27:103–13.
3. Lopes A, Seligman Menezes M, Antonio Moreira de Barros G. Chronic postoperative pain: ubiquitous and scarcely appraised: narrative review. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition).* 2021;71(6):649–55.
4. Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res.* 2017;10:2287–98.
5. Bronheim RS, Kebaish KM, Jain A, Neuman BJ, Skolasky RL. Worsening pain and quality of life for spine surgery patients during the COVID-19 pandemic: Roles of psychological distress and patient activation. *North American Spine Society Journal (NASSJ).* 2022;9:100103.
6. Li J, Ma Y, Xiao L. Postoperative pain management in total knee arthroplasty. *Orthop Surg.* 2019;11(5):755–61.
7. Rice DA, Kluger MT, McNair PJ, Lewis GN, Somogyi AA, Borotkanics R, *et al.* Persistent postoperative pain after total knee arthroplasty: a prospective cohort study of potential risk factors. *Br J Anaesth.* 2018;121(4):804–12.
8. Penprase B, Brunetto E, Dahmani E, Forthoffer JJ, Kapoor S. The efficacy of preemptive analgesia for postoperative pain control: A systematic review of the literature. *AORN J.* 2015;101(1):94.
9. Xu J, Li H, Zheng C, Wang B, Shen P, Xie Z, *et al.* The efficacy of pre-emptive analgesia on pain management in total knee arthroplasty: a mini-review. *Arthroplasty.* 2019;1(1):10.
10. Lubis AMT, Rawung RB V, Tantri AR. Preemptive analgesia in total knee arthroplasty: comparing the effects of single dose combining celecoxib with pregabalin and repetition dose combining celecoxib with pregabalin: double-blind controlled clinical trial. *Pain Res Treat.* 2018;2018:1–6.
11. Stiller C, Hjemdahl P. Lessons from 20 years with COX-2 inhibitors: Importance of dose–response considerations and fair play in comparative trials. *J Intern Med.* 2022;292(4):557–74.
12. Jiang M, Deng H, Chen X, Lin Y, Xie X, Bo Z. The efficacy and safety of selective COX-2 inhibitors for postoperative pain management in patients after total knee/hip arthroplasty: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.* 2020;15(1):39.

13. Munteanu AM, Cionac Florescu S, Anastase DM, Stoica CI. Is there any analgesic benefit from preoperative vs. postoperative administration of etoricoxib in total knee arthroplasty under spinal anaesthesia? *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33(11):840–5.
14. Liu J, Wang F. Preoperative celecoxib analgesia is more efficient and equally tolerated compared to postoperative celecoxib analgesia in knee osteoarthritis patients undergoing total knee arthroplasty. *Medicine.* 2018;97(51):e13663.
15. Xu Z, Zhang H, Luo J, Zhou A, Zhang J. Preemptive analgesia by using celecoxib combined with tramadol/APAP alleviates post-operative pain of patients undergoing total knee arthroplasty. *Phys Sportsmed.* 2022;45(3):316–22.
16. Zhou Y, Liu X, Ding C, Xiang B, Yan L. Positive preemptive analgesia effectiveness of pregabalin combined with celecoxib in total knee arthroplasty: a prospective controlled randomized study. *Pain Res Manag.* 2023;2023:1–10.
17. Lee JK, Chung KS, Choi CH. The effect of a single dose of preemptive pregabalin administered with COX-2 inhibitor: A trial in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2015;30(1):38–42.
18. Shen B, Tang X, Yang J, Li Y, Zhou Z-K, Kang P-D, Pei K-X. Effect of perioperative administration of celecoxib on pain management and recovery of function after total knee replacement. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2009;47(2):116-9.
19. Zhou F, Du Y, Huang W, Shan J, Xu G. The efficacy and safety of early initiation of preoperative analgesia with celecoxib in patients underwent arthroscopic knee surgery. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(42):e8234.
20. Ssamy AC, Patro BP, Jeyaraman M, Das G, Nallakumarasam A, Yadav S. Evaluation of preemptive analgesia in total knee arthroplasty during early post-operative periods. *Cureus.* 2023.
21. Bian Y, Wang L, Qian W, Lin J, Jin J, Peng H, *et al.* Role of parecoxib sodium in the multimodal analgesia after total knee arthroplasty: A randomized double-blinded controlled trial. *Orthop Surg.* 2018;10(4):321–7.
22. Petersen KK, Simonsen O, Laursen MB, Nielsen TA, Rasmussen S, Arendt-Nielsen L. Chronic postoperative pain after primary and revision total knee arthroplasty. *Clin J Pain.* 2015;31(1):1–6.
23. Ma L, Zhang L, Wang H, Jiang C. Efficiency and safety: comparison between preoperative analgesia and postoperative analgesia using non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients receiving arthroscopic knee surgery in a multicenter, randomized, controlled study. *Inflammopharmacology.* 2021;29(3):651–9.
24. Rice DA, Kluger MT, McNair PJ, Lewis GN, Somogyi AA, Borotkanics R, *et al.* Persistent postoperative pain after total knee arthroplasty: a prospective cohort study of potential risk factors. *Br J Anaesth.* 2018;121(4):804–12.
25. Hewett SJ, Bell SC, Hewett JA. Contributions of cyclooxygenase-2 to neuroplasticity and neuropathology of the central nervous system. *Pharmacol Ther.* 2006;112(2):335–5.