

**STUDI PUSTAKA TERHADAP PERUBAHAN KADAR NEUTROFIL
PADA PASIEN *CANCER PAIN* YANG MENDAPATKAN TERAPI
FENTANIL**



OLEH :

ANDI ALMAWATI

C0111710338

PEMBIMBING :

dr. Nur Surya Wirawan, Sp.An-KMN ,Mkes

DISUSUN

**SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK MENYELESAIKAN STUDI
PADA PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2020

**HALAMAN
PENGESAHAN**

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ilmu Anestesia
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudin dengan judul :

**"STUDI PUSTAKA TERHADAP PERUBAHAN KADAR NEUTROFIL
PADA PASIEN CANCER PAIN YANG MENDAPATKAN TERAPI
FENTANIL"**

Hari, Tanggal : Jumat, 2 Oktober 2020
Waktu : 13.00 - selesai
Tempat : Via Zoom

Makassar, 2 - Okt - 2020



(dr. Nur Surya Wirawan, Sp.An-KMN (Mkes))
No. 20422 200801 1 007

Skripsi ini diajukan oleh : **BALAMAN PENGESAHAN**

Nama : Andi Almarazi
NIM : 0211171138
Fakultas/Program Studi : Fakultas/Sarjana Keokteran
Judul Skripsi : STUDI PUSTAKA TERHADAP PERUBAHAN KADAR HEMOGLOBIN PADA PASIEN CANCER PANKREAS YANG MENDAPATKAN TERAPI PUSTAKA

Telah berhasil dipertahankan di hadapan dewan penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana keokteran pada Fakultas Keokteran Universitas Hamparibin

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. Nur Surya Wibisono, Sp.A., EMTK, M.Kes

Penguji I : dr. Ari Saeni Pakarung, Sp.A., KDC

Penguji II : dr. Abdul Wakil Sp.Aa

Ditayarkan di : Makassar

Tanggal : 1 - Okt - 2020



**DEPARTEMEN ILMU ANASTESI, PERAWATAN INTENSIF DAN
MANAJEMEN NYERI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
2020**

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi :

**STUDI PUSTAKA TERHADAP PERUBAHAN KADAR NEUTROFIL PADA
PASIEN CANCER PAIN YANG MENDAPATKAN TERAPI FENTANIL**



**(dr. Nur Surya Wirawan, Sp.An-KMN, M.Kes)
(198204222008011007)**

LEMBAR PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : ANDE ALMAMATI
NIM : CE1171328
Tempat & tanggal lahir : Ngren, 02 Mei 1999
Alamat Tempat Tinggal : Jl. Sianda N Raya
Alamat email : andealmamati77@gmail.com
Nomor HP : 08130290409

Dengan ini saya nyatakan bahwa Skripsi dengan judul "Studi Perilaku Terhadap Perubahan Kadar Nitrat di Puluh Pesisir Gunung Paik yang Mendapatkan Target Fosfat" adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pendataan dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, foto, gambar, atau ilustrasi lain yang tidak dapat diklasifikasi atau bahwa dipublikasi, telah dikonfirmasi sesuai dengan ketentuan akademik.

Saya menyetujui plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sadar dan benarnya.

Makassar, 3 Oktober 2020

Yang Menyatakan,


Andi Almamati
CE1171328

Studi Pustaka terhadap Perubahan Kadar Neutrofil pada Pasien *Cancer Pain* yang Mendapatkan Terapi Fentanil

ABSTRAK

Latar Belakang: Kanker merupakan penyakit atau kelainan pada tubuh sebagai akibat dari sel-sel tubuh yang tumbuh dan berkembang abnormal di luar kewajaran. Hingga saat ini kanker masih menjadi masalah utama kesehatan yang dapat mengenai siapapun. Perkembangan teknologi sekarang ternyata dapat meningkatkan *Survival Rates* dari pasien, namun menyisakan tantangan baru yaitu kualitas hidup. Salah satu keluhan utama pasien adalah *Cancer Pain* yang mengharuskan diberikannya analgetik ringan hingga kuat. Fentanil merupakan pilihan analgetik yang sangat efektif dalam mengurangi nyeri berat pada pasien kanker bahkan hingga seratus kali lebih kuat daripada morfin. Berbagai mekanisme kerja dari fentanil ini masih menjadi pertanyaan salah satunya adalah efek terhadap respon inflamasi. Oleh karena itu ingin dibahas lebih lanjut mengenai efek perubahan kadar neutrophil pada pasien yang mendapatkan terapi fentanil.

Metode: Pada literatur ini dilakukan pencarian studi literatur menggunakan kata kunci yang sesuai dengan topik, kemudian dilakukan penyaringan dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan.

Hasil: Dari 7681 studi yang ditemukan, terdapat 5 studi yang dipublikasikan dari PubMed, google scholar dan Science Direct guna menjelaskan mengenai bagaimana perubahan kadar neutrofil setelah pemberian terapi fentanil

Kesimpulan: Berbagai memperlihatkan bahwa fentanil memiliki peran terhadap respon inflamasi. Fentanil telah terbukti dapat menekan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 dan IL-8 yang memiliki peran dalam aktivasi dari neutrofil. Mekanisme utamanya diperkirakan melalui jalur TLR4/p-GSK-3 β . Dalam studi uji manusiapun menunjukkan pasien yang diberikan fentanil memiliki kadar limfosit dan neutrophil yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang tanpa mendapatkan terapi fentanil.

Kata kunci: *Cancer Pain*, Fentanil, Inflamasi, Neutrofil

Literature Study of Changes in Neutrophil Levels in Cancer Pain Patients Receiving Fentanyl Therapy

ABSTRACT

Background: Cancer is a disease or disorder in the body as a result of the body's cells growing and developing abnormally. Until now, cancer is still a major health problem that can affect anyone. Current technological developments can actually increase the survival rates of patients, but it leaves a new challenge, namely the quality of life. One of the main complaints of the patient is Cancer Pain, which requires giving mild to strong analgesics. Fentanyl is an analgesic option which is very effective in reducing severe pain in cancer patients, even up to a hundred times stronger than morphine. The various mechanisms of action of fentanyl are still in question, one of which is the effect on the inflammatory response. Therefore, we want to discuss further the effect of changes in neutrophil levels in patients receiving fentanyl therapy.

Methods: In this literature, a literature study was searched using keywords in accordance with the topic, then filtered with predetermined inclusion and exclusion criteria.

Results: Of the 7681 studies found, there were 5 studies published from PubMed, Google Scholar and Science Direct to explain how the changes in neutrophil levels after giving fentanyl therapy

Conclusions: Various studies have shown that fentanyl has a role in the inflammatory response. Fentanyl has been shown to suppress pro-inflammatory cytokines such as TNF- α , Il-1, Il-2, IL-6 and IL-8 which have a role in the activation of neutrophils. The main mechanism is thought to be via the TLR4 / p-GSK-3 β pathway. Human trials have also shown that patients given fentanyl had lower levels of lymphocytes and neutrophils than patients who were not given fentanyl therapy.

Keywords: Cancer Pain, Fentanyl, Inflammation, Neutrophils

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT, yang telah melimpahkan Rahmat dan Hidayah-Nya sehingga skripsi penelitian yang berjudul “STUDI PUSTAKA TERHADAP PERUBAHAN KADAR NEUTROFIL PADA PASIEN *CANCER PAIN* YANG MENDAPATKAN TERAPI FENTANIL” dapat dilaksanakan dan diselesaikan sebagai salah satu syarat kelulusan pada Pendidikan Dokter (S1) di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Shalawat dan salam semoga tetap tercurahkan kepada baginda Rasulullah Muhammad SAW. Beliau yang telah mengantarkan umat manusia dari gelapnya zaman kebodohan menuju zaman yang penuh peradaban.

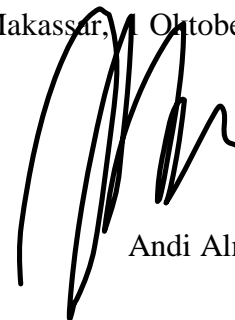
Dalam penyusunan skripsi ini banyak hambatan dan rintangan namun semua dapat terlewati berkat adanya bimbingan dari berbagai pihak baik secara moral maupun spiritual. Untuk itu pada kali ini penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Prof. dr. Budu, PhD, SpM(K), M.Med selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
2. dr Nur Surya Wirawan Sp. An- KMN M,kes sebagai dosen pembimbing yang telah bersedia meluangkan waktu untuk memberikan arahan selama penyusunan skripsi.
3. Dr Ari Santri pallinrunji dan Sp.An dr abdul wahab Sp.An sebagai dosen penguji yang telah bersedia meluangkan waktu untuk memberikan arahan selama penyusunan skripsi.

4. Seluruh jajaran Dosen dan Staff Departemen Anestesi Program Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah membantu dalam proses penelitian berjalan.
5. Seluruh jajaran Dosen dan Staf Program Pendidikan Dokter (S1) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
6. Kedua Orang tua, adik , serta keluarga saya yang telah memberikan dukungan baik materi dan doa selama penyusunan skripsi ini.
7. Salas dan muti yang telah memberikan dukungan serta doa selama penelitian sampai penyusunan skripsi ini selesai.
8. Teman – teman saya Dufan roy, atta, yoland, atikah, nela, rifqi,efryan, arina, cantik, alifah, widya, tenri dan juga alfian
9. Teman teman vitreous yang telah melewati masa perkuliahan di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan selama penyusunan skripsi ini.

Penulis memohon maaf atas segala kesalahan yang dibuat, semoga skripsi ini dapat bermanfaat untuk penelitian-penelitian selanjutnya di masa mendatang dalma rangka mencerdaskna kehidupan bangsa.

Makassar, 1 Oktober 2020



Andi Almawati

DAFTAR ISI

BAB 1	7
PENDAHULUAN	7
1.1 Latar Belakang	7
1.2 Rumusan Masalah	8
1.3 Tujuan Penelitian	8
1.4 Manfaat Penelitian	8
1.4.1 Manfaat secara Teoritik	8
1.4.2 Manfaat secara aplikatif	8
BAB II	10
TINJAUAN PUSTAKA	10
2.1 Nyeri	10
2.1.1 Definisi Nyeri	10
2.1.2 Patofisiologi nyeri	10
2.2 Reaksi inflamasi terhadap nyeri	11
2.3 Fentanil	12
2.3.1 Karakteristik Fentanil	12
2.3.2 Farmakokinetik	13
2.3.3 Fentanil dan Respon Inflamasi Pembedahan	13
BAB III	15
KERANGKA TEORI DAN KONSEP	15
3.1 Kerangka Teori	15
3.2 Kerangka Konsep	15
BAB IV	16
4.1 Jenis Penulisan	16
4.2 Sumber Data	16
4.3 Kriteria Inklusi dan Ekslusi	16
4.3.1 Kriteria Inklusi	16
4.3.2 Kriteria Ekslusi	16
4.4 Alur Penulisan	17
BAB V	18
PEMBAHASAN	18
5.1 Hubungan Kanker dengan Neutrofil	18
5.2 Karakteristik Neutrofil pada Nyeri Cancer Pain	18

5.3 Karakteristik Neutrofil pada Nyeri Cancer Pain setelah Pemberian Fentanyl	19
BAB VI	23
KESIMPULAN DAN SARAN	28
6.1 Kesimpulan	23
6.2 Saran	28
DAFTAR PUSTAKA	29

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan penyakit atau kelainan pada tubuh sebagai akibat dari sel-sel tubuh yang tumbuh dan berkembang abnormal di luar kewajaran dan sangat liar (Junaidi, 2007). Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), pada tahun 2021 diperkirakan akan terdapat kurang lebih 15 juta kasus kanker baru di seluruh dunia. Jumlah penderita kanker di dunia terjadi penambahan setiap tahun 6,25 juta jiwa dan diperkirakan dalam 10 tahun mendatang sebanyak 9 juta orang akan meninggal akibat penyakit yang mengerikan ini. (Yayasan Kanker Indonesia, 2006).

Dengan Penemuan metode terbaru dalam penanganan pasien kanker, maka terjadi peningkatan Survival Rates pada populasi tersebut. Artinya, pasien kanker akan mempunyai umur rata-rata yang lebih panjang akibat perkembangan metode pengobatan terbaru. Oleh karena itu pasien akan mengalami rasa nyeri kanker yang lebih lama, baik akibat penyakitnya sendiri maupun dari pengobatannya. (Wargo BW, 2005)

Penatalaksanaan nyeri kanker masih dibawah standar. Dikatakan bahwa 50% pasien yang mengidap kanker, dan 90% pasien dengan kanker tahap lanjut menderita nyeri. 70% nyeri kanker diakibatkan keterlibatan tumor ke jaringan lunak, visceral, saraf, atau tulang. Selain itu juga bisa berasal dari perubahan struktural tubuh akibat tumor. Sedangkan 25% nyeri kanker berasal akibat pemberian terapi kanker seperti kemoterapi, radioterapi, imunoterapi, dan atau pembedahan. (Warga BW, 2005)

Sekarang ini, berbagai pengobatan nyeri sudah sering dilakukan misalnya seperti pemberian morfin. Namun, selain morfin sering kali digunakan obat anti nyeri berupa fentanil yang rasio kekuatannya seratus kali lebih kuat daripada Morfin. Fentanil yang digunakan dengan dosis besar misalnya pada dosis 50-150 µg/kg mempunyai efek yang sangat baik untuk kategori nyeri berat. (Flood, et al., 2015).

Dalam berbagai bentuk pemberian opioid sering kali dikaitkan dengan berbagai respon inflamasi. Namun berdasarkan teori dari penelitian Roytblat, opioid hanya mempunyai sedikit efek pada komponen inflamasi dari respon stres pembedahan maupun kanker. Opioid seperti fentanil, efektif dalam memperlambat sensitisasi sentral namun tidak efektif menghambat respon inflamasi selama kerusakan jaringan. Pada penderita kanker itu terjadi reaksi inflamasi sistemik, dan sangat erat hubungannya dengan kadar neutrofil sebagai salah satu penandanya (Roytblat, et al., 1996). Hingga saat ini masih kurang informasi mengenai bagaimana perubahan neutrophil ini bisa terjadi pada saat penggunaan fentani, Sehingga ingin dilakukan studi pustaka mengenai bagaimana hubungan pemberian Fentanil terhadap pasien dengan Cancer Pain terhadap kadar neutrofilnya.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut

1. Bagaimana proporsi pemberian fentanil pada pasien cancer pain dan efeknya?
2. Bagaimana hubungan kadar Netrofil pada pasien cancer pain yang mendapatkan fentanil?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui perubahan netrofil pada pasien cancer pain yang mendapatkan terapi fentanil.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat secara Teoritik

Manfaat yang diharapkan dalam kajian ini diharapkan didapatkan pperubahan karakteristik Netrofil pada pasien *cancer pain* yang mendapatkan fentanil.

1.4.2 Manfaat secara apilikatif

Bagi Praktisi Kesehatan

Manfaat yang diharapkan dalam penelitian ini dapat dijadikan sebagai informasi untuk mengetahui Perubahan Netrofil pada pasien *cancer pain* yang mendapatkan Terapi fentanil

Bagi Masyarakat

Menambah pengetahuan dan wawasan tentang perubahan Netrofil pada pasien *cancer pain* yang mendapatkan terapi fentanil

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nyeri

2.1.1 Definisi Nyeri

The International Study of Pain mendefinisikan nyeri sebagai perasaan sensorik dan emosional tidak menyenangkan yang dihubungkan dengan kerusakan jaringan yang telah atau akan terjadi atau digambarkan seperti mengalami kerusakan jaringan. Nyeri bersifat subyektif karena ambang nyeri setiap individu berbeda-beda.

Ambang nyeri akan turun pada saat kita merasa lelah, cemas, sedih, marah, depresi, bosan, takut, dan terisolasi. Keadaan tidur, istirahat, rasa empati, diversifikasi, dan pengertian akan meningkatkan ambang nyeri. (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

2.1.2 Patofisiologi nyeri

Patofisiologi nyeri diawali dengan pengeluaran mediator-mediator inflamasi, seperti bradikinin, prostaglandin (PGE₂ dan PGE_a), histamin, serotonin, dan substansi P yang akan merangsang ujung-ujung saraf bebas. Stimulus ini akan diubah menjadi impuls listrik yang dihantarkan melalui saraf menuju ke sistem saraf pusat. Adanya impuls nyeri akan menyebabkan keluarnya endorfin yang akan berikatan dengan reseptor m, d, dan k di sistem saraf pusat. Terikatnya endorfin pada reseptor tersebut akan menyebabkan hambatan pengeluaran mediator di perifer, sehingga akan menghambat penghantaran impuls nyeri ke otak. (Runtuwene T, 2001)

Pada keganasan, nyeri yang disebabkan oleh aktivasi nosiseptor disebut nyeri nosiseptif; sedangkan nyeri yang ditimbulkan oleh gangguan pada sistem saraf disebut nyeri neuropatik. Nyeri nosiseptif terjadi akibat kerusakan jaringan yang potensial yang dapat disebabkan oleh penekanan langsung tumor, trauma, inflamasi, atau infiltrasi ke jaringan yang sehat dan dapat berupa nyeri somatik maupun viseral. Nyeri somatik terjadi

akibat terkenanya struktur tulang dan otot, bersifat tajam, berdenyut, serta terlokalisasi dengan jelas. Nyeri viseral adalah nyeri nosiseptif yang disebabkan oleh penarikan, distensi, atau inflamasi pada organ dalam toraks dan abdomen. Nyeri viseral bersifat difus, tidak terlokalisasi, dan dideskripsikan sebagai tegang atau kejang disertai rasa mual dan muntah. (Kurnianda J., 2003)

2.2 Reaksi inflamasi terhadap nyeri

Inflamasi adalah respons jaringan terhadap berbagai macam trauma. Hal ini merupakan bagian terpenting dari imunitas innate, juga merupakan inisiator dan juga regulator yang penting pada respons imun adaptif. Inflamasi melibatkan mikrovaskularisasi jaringan yang terkena, terutama venula post capiler. Sistem imun pasien yang menjalani pembedahan dipengaruhi oleh tindakan anestesi maupun tindakan pembedahan itu sendiri. (Beilin B, dkk, 2004)

Aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal dan sistem saraf simpatis akan aktif seiring stres pembedahan, transfusi darah, hipotermia, hiperglikemia, dan nyeri. Tindakan anestesi menyebabkan penekanan langsung aktifitas sistem imunitas seluler dan neuro-hormonal sehingga berpengaruh terhadap fungsi sel imunokompeten serta ekspresi dan sekresi mediator inflamasi. Imunosupresi oleh anestesi khususnya terjadi pada penderita kanker, seperti disfungsi natural killer (NK) dan limfosit yang mempercepat pertumbuhan dan metastasis sel-sel ganas sehingga akan memperburuk prognosis. (Shin K, dkk. 2008)

Leukosit merupakan bagian dari imunitas innate (bawaan). Komponen selular imunitas innate terdiri atas beberapa tipe sel dan banyak ditemukan pada tempat masuknya patogen. Contoh sel tersebut adalah sel natural killer (NK), sel polimorfonuklear (PMN), makrofag, dan sel dendrit. (Fold JD, dkk, 2008)

Neutrofil/limfosit rasio (NLR) merupakan marker sederhana respons inflamasi. Nilai NLR darah perifer digunakan sebagai parameter yang memberikan informasi hubungan antara lingkungan inflamasi dan fisiologi stres. Hasil penelitian yang telah dilakukan menunjukkan perbedaan yang

signifikan nilai NLR selama periode pascaoperasi. Nilai pascaoperatif NLR pada pasien SC yang menjalani anestesi spinal lebih rendah dibanding dengan pasien yang menjalani anestesi umum.(Erbas M,dkk. 2015)

Penelitian ini dilakukan berdasarkan pada besarnya pengaruh leukosit terhadap status imun pasien yang diberikan agen anestesi terhadap perubahan neutrofil dan status imunitas pasien. Penelitian ini bertujuan melihat efek fentanil terhadap nilai neutrofil pada pasien dengan tindakan anestesi umum.

Dalam berbagai bentuk pemberian opioid sering kali dikaitkan dengan berbagai respon inflamasi. Namun berdasarkan teori dari penelitian Roytblat, opioid hanya mempunyai sedikit efek pada komponen inflamasi dari respon stres pembedahan maupun kanker. Opioid seperti fentanil, efektif dalam memperlambat sensitisasi sentral namun tidak efektif menghambat respon inflamasi selama kerusakan jaringan. Pada penderita kanker itu terjadi reaksi inflamasi sistemik, dan sangat erat hubungannya dengan kadar netrofil sebagai salah satu penandanya (Roytblat, et al., 1996).

2.3 Fentanil

2.3.1 Karakteristik Fentanil

Fentanil merupakan agonis opioid sintetis derivat fenilpiperidin yang strukturnya menyerupai meperidin. Sebagai analgesik, fentanil 75-125 kali lebih poten dibandingkan dengan morfin. Dalam praktek klinik, fentanil diberikan dalam rentang dosis yang luas. Dosis 1-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intravena diberikan untuk mendapatkan efek analgesia. Fentanil dosis 2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intravena dapat diberikan untuk mengurangi respon kardiovaskular pada tindakan laringoskopi dan intubasi endotrakea karena cara kerjanya memblok rangsang nyeri, depresi tonus simpatis sentral, dan aktivasi tonus vagal. Fentanil dengan dosis 2-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intravena juga dapat digunakan untuk mengatasi perubahan tiba-tiba akibat stimulasi saat pembedahan. Sementara dosis besar fentanil 50-150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intravena digunakan dalam surgical anesthesia sebagai obat anestesi tunggal.(Flood, P, dkk. 2015)

Fentanil dosis besar sebagai anestetik tunggal mempunyai keunggulan dalam stabilitas hemodinamik dikarenakan:

- a) tidak adanya efek langsung pada depresi jantung,
- b) tidak adanya pelepasan histamin,
- c) supresi respon stres akibat pembedahan.

Kelemahan fentanil sebagai agen anestesi tunggal adalah:

- a) gagalnya pencegahan respon sistem saraf simpatis akibat rangsang nyeri yang hebat selama pembedahan,
- b) kemungkinan sadarnya pasien,
- c) kemungkinan depresi napas pascabedah. (Flood, P, dkk. 2015)

2.3.2 Farmakokinetik

Pemberian dosis tunggal fentanil intravena mempunyai mula kerja lebih cepat dan durasi yang lebih singkat dibandingkan morfin. Onset yang lebih cepat ini menunjukkan bahwa fentanil mempunyai sifat larut lemak yang tinggi sehingga mudah melalui sawar darah otak. Sedangkan untuk durasinya yang singkat menunjukkan redistribusi cepat ke jaringan lemak, otot skeletal, serta paru-paru. Hal ini dikaitkan dengan menurunnya kadar konsentrasi fentanil di plasma. Paru juga berperan sebagai tempat penyimpanan yang besar dan inaktif dari fentanil, dengan perkiraan 75% dari dosis inisial fentanil ditangkap saat melewati paru pertama kali. Fungsi non respirasi dari paru ini membatasi jumlah inisial obat yang mencapai sirkulasi sistemik dan dapat memainkan peran besar dalam profil farmakokinetik fentanil. Ketika beberapa dosis fentanil intravena diberikan atau ketika diberikan secara infus kontinu, saturasi progresif dari jaringan terjadi. Hasilnya, konsentrasi plasma fentanil tidak menurun secara cepat, dan durasi analgesia, sama halnya dengan depresi ventilasi, bisa memanjang. (Flood, P, dkk, 2015,. Miller, R. D. Dkk, 2011)

2.3.3 Fentanil dan Respon Inflamasi Pembedahan

Sistem imun merupakan mediator yang penting pada keadaan hiperalgesia. Kerusakan jaringan akibat pembedahan memberikan dampak pada saraf sensorik, baik secara langsung maupun tidak langsung. baik secara langsung maupun tidak langsung. Hiperalgesia merupakan bagian dari proses adaptif yang dimediasi oleh sitokin dan berlangsung selama kerusakan jaringan dan proses inflamasi.¹³

Opioid diketahui mempunyai sedikit efek pada komponen inflamasi dari respon stres pembedahan, bahkan pada peningkatan dosis selama anestesi umum. Opioid, seperti fentanil ataupun morfin, efektif dalam meminimalisir respon stress dan dapat memperlambat mula sensitisasi sentral, namun tidak memiliki efek pada respon inflamasi selama kerusakan jaringan. Efek opioid optimal pada saat sensitisasi sentral belum terjadi. Namun jika sensitisasi sentral sudah terjadi, dosis besar opioid akan dibutuhkan untuk menekan nyeri akut pascabedah. Penggunaan opioid dibatasi oleh resiko yang dapat timbul, seperti sedasi yang berkepanjangan, depresi pernapasan pascabedah, dan peningkatan toleransi opioid. (Taylor, N. Dkk, 1997)