

**KARYA AKHIR**

**PENGARUH PEMBERIAN LIDOKAIN BOLUS INTRAVENA DAN  
KONTINU TERHADAP INTENSITAS NYERI, TOTAL KEBUTUHAN  
FENTANYL, KADAR PLASMA INTERLEUKIN-6 (IL-6) PASCABEDAH  
LAPARATOMI HISTEREKTOMI DENGAN ANESTESI SPINAL**

***EFFECT OF CONTINUOUS AND INTRAVENOUS BOLUS OF  
LIDOCAINE ON PAIN INTENSITY, TOTAL FENTANYL REQUIREMENT,  
PLASMA LEVEL OF INTERLEUKIN-6 (IL-6) AFTER LAPARATOMY  
HYSTERECTOMY WITH SPINAL ANESTHESIA***

**SRIMULYANTO SARDI**

**C113216204**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1  
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI  
INTENSIF FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**PENGARUH PEMBERIAN LIDOKAIN BOLUS INTRAVENA DAN  
KONTINU TERHADAP INTENSITAS NYERI, TOTAL KEBUTUHAN  
FENTANYL, KADAR PLASMA INTERLEUKIN-6 (IL-6) PASCABEDAH  
LAPARATOMI HISTEREKTOMI DENGAN ANESTESI SPINAL**

Karya Akhir

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis 1 (Sp.1)

Program Studi  
Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan Disajikan Oleh:

**SRIMULYANTO SARDI**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1  
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI  
INTENSIF FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

## LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

**PENGARUH PEMBERIAN LIDOKAIN BOLUS INTRAVENA DAN KONTINU TERHADAP INTENSITAS NYERI, TOTAL KEBUTUHAN FENTANYL DAN KADAR PLASMA INTERLEUKIN-6 (IL-6) PASCABEDAH LAPARATOMI HISTEREKTOMI DENGAN ANESTESI SPINAL**

Disusun dan diajukan oleh :

**dr. Srimulyanto Sardi**

Nomor Pokok : C113216204

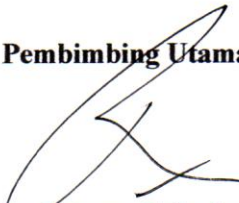
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 20 Mei 2022

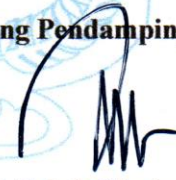
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,

  
Dr. Ratnawati, Sp.An-KMN  
NIP. 197205112001122001


Pembimbing Pendamping,

  
Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN, FIPM  
NIP. 197410312008011009

Ketua Program Studi  
Anestesiologi dan Terapi Intensif  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

  
Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN  
NIP. 197410312008011009

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

  
Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK  
NIP. 196805301996032001

## PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Srimulyanto Sardi

NIM : C113216204

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia mempertanggungjawabkan sekaligus bersedia menerima sanksi yang seberat-beratnya atas perbuatan tidak terpuji tersebut.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan sama sekali.

Makassar, July 2022

Yang membuat pernyataan



Srimulyanto Sardi

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kita panjatkan kehadirat Tuhan Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan judul **“Pengaruh Pemberian Lidokain Bolus Intravena dan Kontinu Terhadap Intensitas Nyeri, Total Kebutuhan Fentanyl, Kadar Plasma Interleukin-6 (IL-6) dan Norepinefrine (Ne) Pascabedah Laparatomi Histerektomi dengan Anestesi Spinal”**.

Selama melaksanakan penelitian ini, banyak kendala yang peneliti hadapi, maupun kekurangan dan keterbatasan yang datangnya dari peneliti sebagai mahasiswa yang berada pada tahap belajar, namun semua kendala tersebut dapat teratasi berkat izin Allah SWT tentunya, dan dukungan doa serta bimbingan dari semua pihak yang mungkin tidak dapat peneliti sebutkan namanya secara keseluruhan. Adapun pihak – pihak tersebut antara lain adalah :

1. Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, M. Si, selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar
2. Ibu Prof. Dr. dr. Khaerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp.GK. selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Bapak Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes, selaku wakil dekan bidang akademik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Ibu dr. Ratnawati, Sp.An-KMN selaku pembimbing I dan Bapak Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN, FIPM selaku pembimbing II dan Bapak Dr. dr. Alfian Zainuddin, M.KM, selaku pembimbing statistik atas kesabaran dan ketekunan dalam menyediakan waktu untuk menerima konsultasi peneliti.

5. Bapak Prof. (Em) dr. A. Husni Tanra, Ph.D, Sp.An-KIC-KMN, Bapak dr. Nur Surya Wirawan, M.Kes, Sp.An-KMN dan Ibu dr. Madonna D. Datu, Sp.An-KMN, FIPM, selaku tim penguji yang telah memberikan arahan dan masukan yang bersifat membangun untuk penyempurnaan penulisan.
6. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan seluruh direktur Rumah Sakit afiliasi dan satelit yang telah memberi segala fasilitas dalam melakukan praktek anestesi, terapi intensif dan manajemen nyeri.
7. Seluruh keluarga; orang tua, istri dan anak yang telah memberikan dorongan dan dukungan baik moral, materil, serta doa yang tulus.
8. Semua pihak yang telah membantu dalam rangka penyelesaian penelitian ini, baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Peneliti menyadari bahwa tulisan ini jauh dari sempurna, untuk itu kritik dan saran yang sifatnya membangun sangat peneliti harapkan untuk penyempurnaan penulisan selanjutnya. Di samping itu peneliti juga berharap semoga penelitian ini bermanfaat bagi peneliti dan bagi nusa dan bangsa.

Makassar, July 2022

Peneliti

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGANTAR .....	i
LEMBAR PENGESAHAN (TESIS) .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR.....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR ISI .....	vi
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
ABSTRAK.....	x
ABSTRACT.....	xi
<b>BAB I    PENDAHULUAN</b>	
1.1. Latar Belakang Masalah .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3. Tujuan Penelitian .....	4
1.4. Hipotesis Penelitian .....	6
1.5. Manfaat Penelitian .....	6
<b>BAB II    TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1. Nyeri .....	7
2.2. Nyeri pembedahan pada histerektomi.....	12
2.3. Konsep ERAS pada ginekologi .....	14
2.4. Managemen nyeri akut pasca operasi .....	15
2.5. Interleukin 6 (IL-6).....	36
2.6. Numeric Rating Scale (NRS).....	39
2.7. Patient Controlled Analgesia (PCA).....	40
<b>BAB III    KERANGKA TEORI</b>	
3.1. Kerangka Teori.....	43
<b>BAB IV    KERANGKA KONSEP</b>	

4.1. Kerangka Konsep .....	44
<b>BAB V METODE PENELITIAN</b>	
5.1. Desain Penelitian .....	45
5.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	45
5.3. Populasi .....	45
5.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	45
5.5. Perkiraan Besar Sampel .....	45
5.6. Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi .....	46
5.7. Kriteria Drop Out.....	46
5.8. Ijin Penelitian dan Rekomendasi Persetujuan Etik .....	46
5.9. Metode Kerja.....	47
5.10. Alur Penelitian.....	49
5.11. Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel .....	50
5.12. Definisi Operasional .....	51
5.13. Kriteria Objektif.....	52
5.14. Pengolahan dan Analisa Data.....	53
5.15. Jadwal penelitian .....	53
5.16. Personalia peneliti.....	54
<b>BAB VI HASIL PENELITIAN</b>	
6.1. Hasil.....	55
<b>BAB VII PEMBAHASAN</b>	
7.1. Pembahasan.....	62
<b>BAB VIII KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
8.1. Kesimpulan.....	69
8.2. Saran. ....	69
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>70</b>
<b>LAMPIRAN</b>	



## DAFTAR TABEL

No. Tabel	Judul Tabel	Hal
Tabel 1	Karakteristik sampel.....	55
Tabel 2	Perbandingan perubahan NRS antara kelompok .....	56
Tabel 3	Perbandingan kebutuhan fentanyl 24 jam antara kelompok...	58
Tabel 4	Perbandingan kadar plasma IL-6 berdasarkan waktu pada masing-masing kelompok.....	59
Tabel 5	Perbandingan perubahan kadar plasma IL-6 antara kelompok.....	60
Tabel 6	Perbandingan efek samping antara kelompok .....	60

## DAFTAR GAMBAR

No. Gambar	Judul Gambar	Hal
Gambar 1	Perbandingan NRS diam antara kelompok.....	57
Gambar 2	Perbandingan NRS gerak antara kelompok.....	57
Gambar 3	Perbandingan total kebutuhan fentanyl 24 jam.....	58
Gambar 4	Perbandingan kadar plasma IL-6.....	59

## ABSTRAK

**SRIMULYANTO SARDI.** *Pengaruh Pemberian Lidokain Bolus Intravena dan Kontinu terhadap Intensitas Nyeri, Total Kebutuhan Fentanyl, Kadar Plasma Interleukin-6 (IL-6) Pascabedah Laparatomi Histerektomi dengan Apestesi Spinal* (dibimbing oleh Ratnawati dan A. M. Takdir Musba).

Lidokain intravena saat ini digunakan untuk menangani nyeri akut pascabedah. Lidokain merupakan modalitas yang efektif untuk nyeri visceral dan dapat memperbaiki nyeri serta mengurangi ketidaknyamanan pascaoperasi, sehingga mempercepat mobilisasi dan lama rawat inap. Tujuan penelitian ini mengetahui pengaruh pemberian lidokain bolus dan kontinu terhadap intensitas nyeri, total kebutuhan fentanyl dan kadar IL-6 pada operasi histerektomi dengan anestesi spinal. Penelitian ini merupakan uji klinis acak tersamar ganda dan dilakukan di beberapa rumah sakit di Makassar, Indonesia. Ada 46 Pasien yang menjalani laparatomi histerektomi dengan anestesi spinal diinklusi kemudian dibagi menjadi dua kelompok: kelompok A (n=23) menerima lidokain 2% bolus 1,5 mg/kgBB diikuti dengan kontinu 1 mg/kgBB/jam melalui syringe pump selama 24 jam pascabedah dan Kelompok kontrol (n=23) menerima NaCl 0,9% intravena dengan metode yang sama seperti lidokain. Intensitas nyeri melalui *numeric rating scale* (NRS), total kebutuhan fentanil, dan kadar plasma IL-6 dicatat dalam beberapa waktu pengukuran. Data dianalisis dengan saphiro-wilk pada SPSS 25, kemudian uji statistik dengan independent-t test, mann-whitney test, dan Wilcoxon test dengan dianggap bermakna jika nilai  $p < 0,05$ . Hasil penelitian menunjukkan bahwa NRS diam kelompok lidokain lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol pada semua waktu pengukuran ( $p < 0,001$ ) dan NRS gerak kelompok lidokain lebih rendah terutama pada jam ke 6 ( $p < 0,001$ ) dan 12 ( $p < 0,001$ ) pascabedah dibandingkan kelompok kontrol. Total kebutuhan fentanyl 24 jam lebih rendah pada kelompok lidokain ( $103.04 \pm 33.63$  vs  $421.74 \pm 74.32$ ;  $p < 0,001$ ). Tidak ada perbedaan signifikan yang dicatat dalam hal kadar IL-6 dan efek samping antarkelompok ( $p > 0.05$ ). Pemberian lidokain bolus intravena dan kontinu efektif menurunkan intensitas nyeri dan total kebutuhan fentanil pascaoperasi, namun tidak signifikan menurunkan kadar plasma IL-6.

Kata kunci: Lidokain Intravena, Anestesi Spinal, Laparatomi, Histerektomi, Analgesik



## ABSTRACT

**SRIMULYANTO SARDI.** *Effect of Intravenous and Continuous Bolus of Lidocaine on Pain Intensity, Total Fentanyl Requirement and Plasma Interleukin-6 (IL-6) Levels after Laparotomy Hysterectomy with Spinal Anesthesia (Supervised by Ratnawati and A.M. Takdir Musba)*

System lidocaine is currently used to treat postoperative pain. It is an effective modality for treating visceral pain and is thought to improve pain and reduce discomfort after surgery. This study aims to determine the effects of combination between spinal anesthesia with lidocaine on patients who undergo laparotomy hysterectomy. This was a randomized double-blind clinical trial and was conducted at several hospitals in Makassar, Indonesia. Patients who underwent laparotomy hysterectomy were included in this study and were divided into two Groups, namely: Group A (receiving lidocaine 2% 1.5 mg/kg bolus followed by 1 mg/kg/hour infusion via an intravenous syringe pump for 24 hours postoperatively) and Group B (receiving intravenous NaCl 0.9 % in the same method as lidocaine). Pain intensity through numerical rating scale (NRS), plasma IL-6 level, total fentanyl requirement, and side effects were noted in several measurement times. There are statistically significant differences in stationary NRS at all measurement time difference ( $p < 0.05$ ) between groups, where the pain intensity in group A is significantly lower compared to group B. There are also statistically significant differences for mobile NRS at the measurement time difference of T6-T0 and T12-T0 ( $p < 0.05$ ) between groups, where the pain intensity in the lidocaine group is significantly lower than the control group. There is also a significant difference in the total dose of fentanyl ( $p < 0.001$ ) between groups. No significant difference is noted in terms of cytokine level and side effect between groups ( $p > 0.05$ ). Bolus administration of lidocaine 2% followed by continuous infusion of lidocaine 2% is effective in reducing pain intensity and reducing the total postoperative fentanyl requirement.

Keywords: lidocaine, spinal anesthesia, laparotomy, hysterectomy, analgesic



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. LATAR BELAKANG**

Nyeri pascabedah sebagian besar merupakan nyeri nosiseptif akut akibat cedera jaringan. Nyeri pascabedah mempunyai karakteristik berupa sensitisasi perifer dan sentral dari susunan saraf. Sekali terjadi sensitisasi sistem saraf, maka suatu stimulus lemah yang dalam keadaan normal tidak menimbulkan nyeri akan terasa nyeri (*allodynia*), sedangkan stimulus kuat yang cukup untuk menimbulkan nyeri terasa amat nyeri (*hyperalgesia*).<sup>1,2,3</sup>

Data klinis menunjukkan bahwa perbaikan luka pascabedah sangat erat kaitannya dengan berbagai sitokin dan mediator inflamasi, yang mengakibatkan kerusakan jaringan lokal. Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin proinflamasi yang berperan penting dalam fisiologi nyeri. Respon inflamasi terhadap trauma pascabedah dapat menginduksi respon stres neuroendokrin melalui dua mekanisme, yang pertama pada inflamasi jaringan perifer, yang kedua melalui sinyal humoral yang berasal dari inflamasi jaringan perifer yang menyebabkan produksi sitokin seperti Interleukin-1 $\beta$  (IL- $\beta$ ), IL-2, IL-6, dan *tumor necrosing factor* (TNF) yang akan menginduksi penyebaran dan peningkatan enzim siklooksigenase-2 (COX-2) dan sintesis prostaglandin yang berada di susunan saraf pusat (SSP). Hal ini tidak dapat dihambat dengan efektif oleh anestesi regional, namun pemberian COX-2 inhibitor yang bekerja sentral akan menekan produksi ini.<sup>4,5</sup>

Opioid merupakan obat yang paling efektif dan telah lama digunakan pada penanganan nyeri pasca bedah terutama untuk nyeri dengan intensitas sedang sampai berat. Jenis opioid yang umum digunakan adalah morfin atau fentanyl.<sup>8,10</sup> Opioid bekerja sebagai agonis reseptor opioid stereospesifik dalam SSP dan di luar SSP yaitu pada jaringan perifer. Opioid menyerupai kerja reseptor opioid peptide endogen (endorphin, enkephalin dan dynorphin). Ikatan pada reseptor opioid akan menghasilkan aktivasi sistem modulasi nyeri (antinosiseptif). Efek

utama aktivasi reseptor opioid adalah penurunan jumlah neurotransmisi, yang sebagian besar berasal dari penghambatan dan pelepasan neurotransmitter pada daerah presinaptik.<sup>11,12,13</sup>

Lidokain sistemik sebelumnya telah menunjukkan aksi analgesik pada pasien dengan nyeri neuropatik kronik saat ini juga bisa digunakan untuk mengatasi nyeri postoperatif. Efek lidokain ini terjadi dengan dimediasi oleh berbagai macam mekanisme, termasuk menghambat natrium channel, menghambat reseptor *G protein-coupled*, dan reseptor N-methyl-d-aspartate (NMDA). Sebagai tambahan, Lidokain intravena merupakan modalitas yang efektif untuk mengobati nyeri viseral. Berdasarkan observasi ini pada beberapa proses yang mendasari nyeri setelah pembedahan dan neuropatik, pemberian lidokain secara sistemik diduga dapat memperbaiki nyeri dan mengurangi ketidaknyamanan setelah pembedahan supaya pasien dapat mobilisasi lebih baik dan cepat. Sebagai tambahan, Lidokain diprediksi mempunyai efek yang lebih besar ketika diberikan perioperatif, sebelum munculnya input nosiseptif.<sup>14,15,16</sup>

Infus lidokain intravena kontinu perioperatif telah dijadikan sebagai protokol jalur cepat untuk mencegah dan mengurangi komplikasi pascabedah dan mempercepat pemulihan pascabedah. Dosis lidokain i.v. yang diperlukan untuk analgesia pada periode perioperatif adalah 1-2 mg/kg sebagai bolus awal diikuti dengan infus kontinu 0,5- 3 mg/kg. Rentang dosis yang paling banyak dilaporkan dan efektif secara klinis tampaknya mulai 1 hingga 2 mg/kg. Infus kontinu (tanpa bolus) akan membutuhkan 4 hingga 8 jam untuk stabil mencapai konsentrasi plasma. Metaanalisis terakhir yang dilakukan oleh Kranke dkk dan juga Ventham dkk, menunjukkan bahwa bolus lidokain 1,5 mg/kgbb intravena sebelum insisi pembedahan dan diikuti dengan infus lidokain intravena kontinu selama operasi dengan dosis bervariasi antara 1,5 mg/kgbb sampai dengan 3 mg/kgbb telah memberikan efek pemulihan fungsi usus yang lebih cepat dan mengurangi nyeri pascabedah serta mempersingkat masa rawat di rumah sakit.<sup>17,18</sup>

Demikian juga penelitian yang dilakukan oleh Yang SY dkk pada tahun 2014, menunjukkan efikasi dari pemberian lidokain intraperitoneal dan intravena dalam mengurangi nyeri pasca laparoskopi kolesistektomi.<sup>19,20</sup> Baral dkk pada

tahun 2010, melakukan penelitian pada 60 pasien yang menjalani pembedahan abdominal bagian atas, dimana 30 pasien diberikan bolus lidokain 2% 1,5 mg/kgBB intravena diikuti dengan infus lidokain intravena 1,5 mg/kgBB/jam dan 30 pasien lainnya diberikan normal salin. Infus lidokain dimulai 30 menit sebelum insisi kulit dan dihentikan setelah 1 jam pascabedah. Hasilnya menunjukkan bahwa intensitas nyeri dan kebutuhan analgetik pascabedah lebih rendah secara bermakna pada kelompok lidokain.<sup>21</sup>

Namun, Oliveira et al pada tahun 2011, melaporkan dengan menggunakan lidokain 2 mg/kg/jam tanpa dosis bolus, hasilnya tidak ada peningkatan efek analgesia dan mengurangi IL-6. Begitu juga dengan yang dilaporkan oleh Dunn LK, Durieux ME, melaporkan penggunaan perioperatif lidokain yang menjalani abdominal histerektomi, tidak ada perbedaan antara lidokain dan plasebo dalam hal lama tinggal di rumah sakit, skor nyeri, konsumsi opioid, PONV dan pemulihan.<sup>22</sup>

Penelitian oleh Ivan pada tahun 2015, menunjukkan bahwa penggunaan lidokain intravena 1,25 mg/kgBB/*syringe pump* sebagai penanganan nyeri pascabedah laparotomi histerektomi dapat mengurangi penggunaan opioid. Begitu juga yang dilaporkan oleh Samini S, Taheri A, Tanha FD, dalam penelitiannya bahwa pemberian lidokain baik secara intravena maupun intraperitoneal efektif dalam mengurangi rasa nyeri pasca operasi dan juga memiliki efek hemat opioid dan dapat digunakan dengan aman dalam histerektomi tanpa efek samping utama.<sup>23</sup>

Dari uraian latar belakang dan beberapa penelitian diatas, belum ada penelitian mengenai pengaruh pemberian kombinasi antara anestesi spinal dengan infus lidokain intravena 1,5 mg/kgBB dilanjutkan 1 mg/kgBB/jam selama 24 jam pascabedah terhadap intensitas nyeri, total konsumsi fentanyl dan kadar plasma IL-6 dan Norepinefrin pascabedah laparotomi histerektomi. Penelitian ini akan menggunakan lidokain 1,5 mg/kgBB intravena bolus diikuti infus lidokain intravena kontinu 1 mg/kgBB/jam selama selama 24 jam pascabedah

## **B. RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Apakah pemberian bolus lidokain 1,5 mg/kgBB intravena dilanjutkan dengan infus lidokain 1 mg/kgBB/jam intravena selama 24 jam pascabedah dapat mengurangi intensitas nyeri?
2. Apakah pemberian bolus lidokain 1,5 mg/kgBB intravena dilanjutkan dengan infus lidokain 1 mg/kgBB/jam intravena selama 24 jam pascabedah dapat mengurangi total kebutuhan fentanyl?
3. Apakah pemberian bolus lidokain 1,5 mg/kgBB intravena dilanjutkan dengan infus lidokain 1 mg/kgBB/jam intravena selama 24 jam pascabedah dapat menurunkan kadar plasma IL-6?

## **C. TUJUAN PENELITIAN**

### **C.1. Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian bolus lidokain 1,5 mg/kgBB intravena dilanjutkan infus lidokain 1 mg/kgBB/jam intravena selama 24 jam pascabedah dalam mengurangi kadar plasma IL-6, intensitas nyeri, dan total konsumsi fentanyl pada pembedahan laparatomi histerektomi pasca anestesi spinal.

### **C.2. Tujuan Khusus**

- a. Menilai skor NRS diam dan bergerak pada 4,6,12 dan 24 jam pascabedah laparatomi histerektomi pada kelompok yang mendapatkan bolus lidokain 1,5 mg/kgBB intravena dilanjutkan dengan infus lidokain 1 mg/kgBB/jam intravena selama 24 jam pascabedah.
- b. Menilai skor NRS diam dan bergerak pada 4,6,12,dan 24 jam pascabedah laparatomi histerektomi pada kelompok yang mendapatkan bolus plasebo NaCl 0,9% intravena dengan volume yang sama dengan lidokain 1,5 mg/KgBb dilanjutkan dengan infus plasebo NaCl 0,9% intravena kontinu selama 24 jam pascabedah.
- c. Membandingkan skor NRS diam dan bergerak pada 4,6,12, dan 24 jam pascabedah laparatomi histerektomi antara kelompok yang mendapatkan bolus lidokain 1,5 mg/kgBB intravena dilanjutkan dengan infus lidokain 1



mg/kgBB/jam selama 24 jam pascabedah dengan kelompok yang mendapatkan bolus plasebo NaCl 0,9% intravena dengan volume yang sama diikuti dengan infus plasebo NaCl 0,9% intravena kontinu selama 24 jam pascabedah

- d. Menghitung total kebutuhan fentanyl 24 jam pascabedah laparatomi histerektomi pada kelompok yang mendapatkan bolus lidokain 1,5 mg/kgBB intravena dilanjutkan dengan infus lidokain 1 mg/kgBB/jam intravena selama 24 jam pascabedah.
- e. Menghitung total kebutuhan fentanyl 24 jam pascabedah laparatomi histerektomi pada kelompok yang mendapatkan bolus plasebo NaCl 0,9% intravena dilanjutkan dengan infus plasebo NaCl 0,9% intravena kontinu selama 24 jam pascabedah.
- f. Membandingkan total kebutuhan fentanyl 24 jam pascabedah laparatomi histerektomi antara kelompok yang mendapatkan bolus lidokain 1,5 mg/kgBB intravena dilanjutkan dengan infus lidokain 1 mg/kgBB/jam intravena selama 24 jam pascabedah dengan kelompok yang mendapatkan bolus plasebo NaCl 0,9% intravena dilanjutkan dengan infus plasebo NaCl 0,9% intravena kontinu selama 24 jam pascabedah.
- g. Menilai kadar plasma IL-6 pasien pascabedah laparatomi histerektomi pada kelompok yang mendapatkan bolus lidokain 1,5 mg/kgBB intravena dilanjutkan dengan infus lidokain 1 mg/kgBB/jam intravena selama 24 jam pascabedah
- h. Menilai kadar plasma IL-6 pasien pascabedah laparatomi histerektomi pada kelompok yang mendapatkan bolus plasebo NaCl 0,9% intravena dengan volume yang sama dengan lidokain 1,5 mg/KgBb dilannjutkan dengan infus plasebo NaCl 0,9% intravena selama 24 jam pascabedah
- i. Membandingkan kadar plasma IL-6 pada pasien pascabedah laparatomi histerektomi antara kelompok yang mendapatkan bolus lidokain 1,5 mg/kgBB intravena dilanjutkan dengan infus lidokain 1 mg/kgBB/jam intravena selama 24 jam pascabedah dengan kelompok yang mendapatkan bolus plasebo NaCl

0,9% intravena diikuti dengan infus plasebo NaCl 0,9% intravena kontinu selama 24 jam pascabedah.

#### **D. HIPOTESIS PENELITIAN**

Hipotesis penelitian ini adalah:

1. Pemberian lidokain intravena 1,5 mg/KgBb bolus dilanjutkan infus lidokain 1 mg/KgBB/jam intravena selama 24 jam pascabedah, efektif dapat mengurangi intensitas nyeri
2. Pemberian lidokain intravena 1,5 mg/KgBb bolus dilanjutkan infus lidokain 1 mg/KgBB/jam intravena selama 24 jam pascabedah, efektif dapat mengurangi total kebutuhan fentanyl
3. Pemberian lidokain intravena 1,5 mg/KgBb bolus dilanjutkan infus lidokain 1 mg/KgBB/jam intravena selama 24 jam pascabedah, efektif dapat mengurangi kadar plasma IL-6

#### **E. MANFAAT PENELITIAN**

1. Memberikan informasi ilmiah tentang efek pemberian bolus lidokain 1,5 mg/kgBB intravena dilanjutkan dengan infus lidokain 1 mg/kgBB/jam selama 24 jam pascabedah efektif terhadap intensitas nyeri, total konsumsi opioid dan kadar plasma IL-6 pascabedah laparatomi histerektomi.
2. Penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut tentang penggunaan infus lidokain intravena selama 12 atau 24 jam pascabedah terhadap intensitas nyeri pada jenis operasi lainnya.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dipergunakan sebagai strategi multimodal analgesia dengan mendukung konsep ERAS dan kedepannya dapat menggantikan peran opioid untuk mengatasi nyeri akut pascabedah.
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan hasil yang dapat diaplikasikan secara klinis.
5. Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan terutama ilmu anestesi.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1. NYERI**

Menurut *International Association for the Study of Pain* (IASP), nyeri didefinisikan sebagai suatu pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan kerusakan jaringan yang nyata atau berpotensi untuk itu, atau yang digambarkan seperti itu. Respon individu terhadap nyeri sangat bervariasi, dan dipengaruhi oleh faktor genetik, latar belakang budaya, usia dan jenis kelamin.<sup>24</sup>

Selama pembedahan berlangsung terjadi kerusakan jaringan tubuh yang menghasilkan suatu stimulus noxius. Selanjutnya saat pascabedah, terjadi respon inflamasi pada jaringan tersebut yang bertanggung jawab terhadap munculnya stimulus noxius. Kedua proses yang terjadi ini, selama dan pascabedah akan mengakibatkan sensitisasi susunan saraf sensorik. Pada tingkat perifer, terjadi penurunan nilai ambang reseptor nyeri (nosiseptor), sedangkan pada tingkat sentral terjadi peningkatan eksitabilitas neuron spinal yang terlihat dalam transmisi nyeri.<sup>25</sup>

Perubahan sensitisasi yang terjadi pada tingkat perifer dan sentral ini memberikan gejala khas pada nyeri pascabedah. Ditandai dengan gejala hiperalgesia (suatu stimulus noxius lemah yang normal menyebabkan nyeri, saat ini dirasakan sangat nyeri) dan gejala *allodinia* (suatu stimulus lemah yang normal tidak menyebabkan nyeri kini terasa nyeri) serta *prolonged pain* (nyeri menetap walaupun stimulus sudah dihentikan).<sup>24,25</sup>

Nyeri pascabedah merupakan prototipe dari nyeri akut. Antara kerusakan jaringan (sumber rangsang nyeri) sampai dirasakan sebagai persepsi, terdapat suatu rangkaian proses elektrofisiologis yang disebut “*nosisepsi*”. Terdapat 4 proses yang terjadi pada nosisepsi :

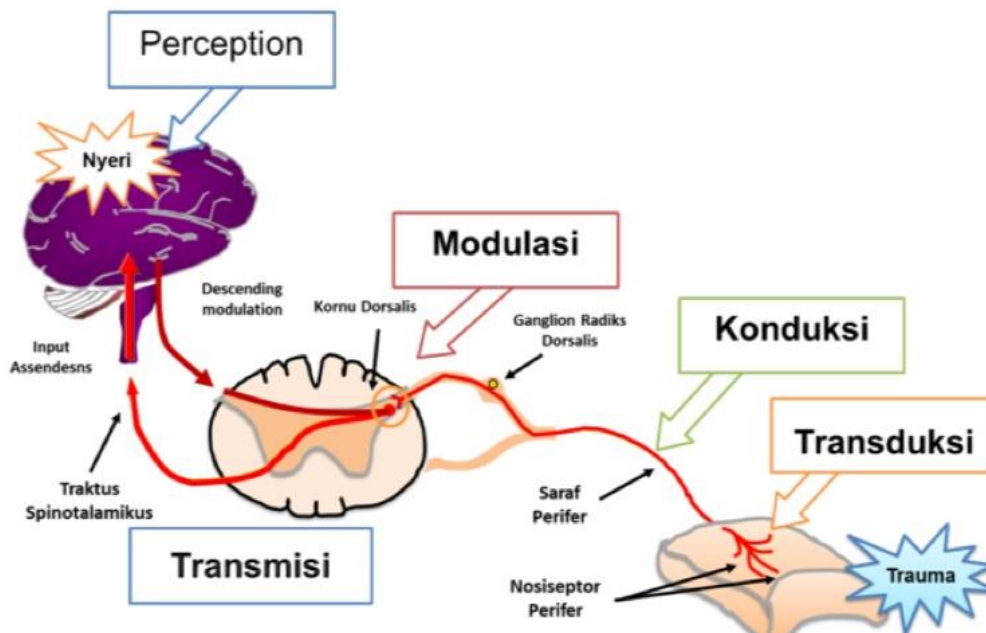
1. *Proses transduksi*, merupakan proses pengubahan rangsang nyeri menjadi suatu aktivitas listrik yang akan diterima di ujung saraf. Rangsang ini dapat

berupa rangsang fisik (tekanan), suhu, atau kimia. Segera setelah terjadi kerusakan jaringan, ujung saraf sensorik seketika terpapar oleh sejumlah produk kerusakan sel dan mediator inflamasi yang memicu aktivitas nosisepsi. *Inflammatory soup* ini mencakup prostaglandin, proton, serotonin, histamin, bradikinin, purin, sitokin, *eicosanoids*, dan neuropeptida yang bekerja pada reseptor spesifik pada saraf sensorik dan juga memiliki interaksi yang penting. Awal kerusakan dan inflamasi menyebabkan serabut C dan serabut A- $\delta$  mengalami perubahan yang disebut *sensitisasi*, yaitu peningkatan aktivitas nosiseptor yang normalnya “tenang” dan perubahan aktivitas *ion channels* dan reseptor membran. Proses transduksi ini dapat dihambat oleh NSAID.<sup>24-26</sup>

2. *Proses konduksi*, merupakan penyaluran aksi potensial dari ujung nosisepsi perifer melalui serabut saraf bermielin dan tidak bermielin hingga ujung presinaptik. Ujung presinaptik kemudian berhadapan dengan *interneuron* dan *second order neuron*. *Interneuron* dapat memfasilitasi atau menghambat transmisi sinyal ke *second order neuron*. Proses ini dapat dihambat oleh obat anestetik lokal.<sup>24,26</sup> Aksi potensial yang berlangsung dari perifer ke badan sel berjalan melalui serabut saraf aferen, sedangkan yang berjalan sebaliknya melalui serabut saraf eferen. Serabut saraf sensoris yang berdiameter paling besar, yaitu serabut A beta, umumnya merupakan serabut non noksius yang mempersarafi struktur somatik pada kulit dan sendi. Serabut saraf nosisepsi A delta yang bermielin tipis dan serabut C yang tidak bermielin, mempersarafi kulit dan organ viseral. Serabut A delta menghantarkan “*first pain*”, dengan onset yang cepat (kurang dari 1 detik), mudah terlokalisir, dan sensasi nyeri tajam. Persepsi nyeri ini memberi sinyal adanya kerusakan yang nyata dan atau yang berpotensi rusak sehingga orang dapat mengetahui tempat terjadinya kerusakan dan memberikan respon refleks menghindar. Serabut C tidak bermielin, dikenal sebagai serabut nosisepsi *polimodal high threshold*, berespon terhadap kerusakan mekanis, kimia dan suhu. Serabut saraf tersebut bertanggung jawab terhadap persepsi *second-pain*, yang memiliki onset lambat (detik hingga menit) dan digambarkan sebagai sensasi terbakar yang difus,

tertusuk, yang kadang berlangsung lama dan mungkin berkembang menjadi lebih tidak nyaman.<sup>24-26</sup>

3. *Proses transmisi*, merupakan penyaluran isyarat listrik yang terjadi mulai dari ujung presinaptik untuk kemudian dilanjutkan ke *postsinaptik* untuk diteruskan ke supra spinal. Ujung saraf proksimal serabut saraf masuk kedalam kornu dorsalis medula spinalis dan bersinaps dengan sel *second-order neuron*. Impuls noxius dari nosiseptor perifer akan diteruskan ke neuron *presinaptik*. Di neuron *presinaptik* impuls ini akan mengakibatkan  $Ca^{+}$  masuk kedalam sel melalui kanal  $Ca^{+}$  yang akan merangsang ujung *presinaptik* melepaskan neurotransmitter seperti glutamat dan substansi P. Pada ujung *presinaptik* A delta dilepaskan neurotransmitter golongan asam amino seperti glutamat dan aspartat, sedangkan dari ujung *presinaptik* serabut C dilepaskan selain asam amino juga dilepaskan neurotransmitter golongan peptida seperti substansi P (*neurokinin*), *calsitonin gene related protein (CGRP)*, dan *cholecystokinin(CCK)*. Neurotransmitter seperti glutamat dan substansi P yang dilepaskan di *presinaptik* akan berperan pada transmisi sinaptik dan depolarisasi neuronal cepat. Asam amino seperti glutamat dan aspartat akan melakukan aktivasi terhadap reseptor *amino-3-hydroxyl-5metil-4-propionic acid* (AMPA) dan reseptor kainate (KAR). Reseptor AMPA mengikat glutamat yang menyebabkan aktivasi reseptor, membuka kanal dan memungkinkan perpindahan ion  $Na^{+}$  kedalam sel. Meningkatnya perpindahan ion natrium akan menyebabkan depolarisasi *second order neuron* dan memungkinkan sinyal noxius berpindah secara cepat ke lokasi supraspinal untuk membentuk persepsi. Pada stimulus noxius frekuensi tinggi yang terus menerus akan menyebabkan reseptor AMPA dan KAR merangsang reseptor *N-methyl-D-aspartic acid* (NMDA). Reseptor NMDA memegang peranan pada perubahan patofisiologis seperti pada mekanisme yang disebut *wind up*, yaitu melakukan fasilitasi sehingga terjadi sensitisasi sentral.<sup>24-26</sup>



Gambar 1. Lintasan nyeri : transduksi, konduksi, transmisi, modulasi dan persepsi. Dimodifikasi dari : Gottscalk A et al. Am Fam Physician 2001;63:198 and Kehlet H et al. AnesthAlag.1993;77:1049. Dikutip dari: Tanra AH, Rehatta NM, Musba MT. Lintasan nyeri. Dalam: Penatalaksanaan nyeri. Edisi 1. Makassar: Bagian ilmu anestesi perawatan intensif dan manajemen nyeri fakultas kedokteran universitas hasanuddin,2013;2-10.

4. *Proses modulasi* adalah proses interaksi antara sistem analgetik endogen yang dihasilkan oleh tubuh dengan isyarat nyeri yang masuk di medula spinalis. Analgetik endogen (enkefalin, endorfin, serotonin) dapat menahan impuls nyeri pada kornu posterior medula spinalis. Kornu posterior sebagai pintu dapat terbuka dan tertutup untuk menyalurkan impuls nyeri untuk analgetik endogen tersebut. Terdapat 3 sistem yang berperan pada proses ini yaitu opioid, noradrenergik dan serotonergik. Aktivasi dari sistem ini akan meningkatkan modulasi inhibisi pada daerah kornu dorsalis terutama sistem opioid yang akan menghambat transmisi nosisepsi. Pada proses inilah opioid memegang peranan penting dalam penanganan nyeri pascabedah.<sup>24-26</sup>
5. *Persepsi*, hasil akhir dari interaksi yang kompleks dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang pada akhirnya menghasilkan suatu proses subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri.<sup>24-26</sup>

### **II.1.1. Plastisitas Susunan Saraf**

Dalam keadaan normal maka rangsang kuat akan dirasakan sebagai nyeri, sebaliknya rangsang lemah dirasakan sebagai bukan nyeri. Rangsang kuat akan dihantarkan oleh serabut kecil yaitu A- $\delta$  yang bermielin atau serabut C yang tidak bermielin. Sedangkan rangsang lemah dihantarkan oleh serabut besar yaitu serabut A- $\beta$  yang bermielin.<sup>28,29</sup>

Akan tetapi bila ada kerusakan jaringan atau proses inflamasi, rangsang lemah pada daerah perlukaan, yang dalam keadaan normal tidak menimbulkan nyeri sekarang menjadi nyeri, keadaan ini disebut *allodinia* (hiperalgesia primer). Selain itu rangsang kuat pada daerah sekitar luka yang tampak normal, dirasakan sebagai nyeri yang lebih hebat dan berlangsung lebih lama walaupun rangsangan sudah dihentikan, keadaan ini disebut sebagai hiperalgesia sekunder. Hal ini menunjukkan bahwa dalam keadaan terdapat kerusakan jaringan maka terjadi pula perubahan sifat saraf. Kemampuan saraf untuk berubah sifat, disebut sebagai plastisitas susunan saraf. Plastisitas ini dapat terjadi karena tiap terjadi kerusakan jaringan atau proses inflamasi akan diikuti pula dengan sensitasi baik di perifer maupun di sentral.<sup>28,29</sup>

### **II.1.2. Sensitisasi Perifer**

Kerusakan jaringan akan menyebabkan dilepaskannya sejumlah substansi nyeri berupa ion kalium ( $K^+$ ), hidrogen ( $H^+$ ), serotonin, bradikinin, histamin, prostaglandin dan lain-lain. Substansi nyeri ini akan merangsang dilepaskannya substansi P dari ujung serabut A- $\delta$  dan serabut C yang disebut sebagai nosiseptor. Antara substansi nyeri dengan nosiseptor terjadi reaksi positif *feedback* artinya makin banyak nosiseptor yang dibangkitkan, diikuti peningkatan sensitivitas nosiseptor itu.<sup>28,29</sup>

Peningkatan jumlah maupun peningkatan sensitivitas nosiseptor ini menyebabkan proses transduksi makin meningkat pula. Meningkatnya proses transduksi menyebabkan terjadinya hiperalgesia primer pada daerah kerusakan jaringan. Selain itu terlepasnya substansi nyeri juga akan mensensitasi nosiseptor disekitarnya, yang akan menyebabkan terjadinya hiperalgesia sekunder.<sup>28,29</sup>

Kerusakan jaringan khususnya jaringan lemak akan menyebabkan terlepasnya asam arakhidonat, yang dengan bantuan enzim siklooksigenase (COX), akan diubah menjadi prostaglandin, yang merupakan salah satu substansi nyeri. OAINS pada umumnya merupakan antagonis enzim COX. Dengan cara menghambat pembentukan prostaglandin inilah, suatu OAINS menekan proses sensitasi perifer, menekan proses transduksi yang akhirnya dapat mengurangi rasa nyeri.<sup>28,29</sup>

### **II.1.3. Sensitisasi Sentral**

Suatu impuls nyeri dari perifer ke kornu posterior menyebabkan sensitisasi sentral. Impuls nyeri yang berkepanjangan di kornu posterior akan menyebabkan depolarisasi yang berkepanjangan (hiperdepolarisasi), dan inilah yang menyebabkan hipersensitifitas kornu posterior yang kemudian disebut sebagai sensitisasi sentral. Bila terjadi sensitisasi sentral maka suatu rangsang lemah yang dihantarkan oleh serabut saraf A- $\beta$  dapat menimbulkan nyeri, yang disebut sebagai *allodinia*.<sup>28,29</sup>

Hiperpolarisasi terjadi akibat aktivasi dari reseptor *N methyl-D-Aspartic Acid* (NMDA) oleh transmitter glutamat. Bila terjadi aktivasi dari reseptor NMDA ini maka ion natrium (Na<sup>+</sup>) dan kalsium (Ca<sup>2+</sup>) akan influks yang merupakan awal dari depolarisasi. Hiperpolarisasi ini dapat ditekan dengan opiod, karena opiod adalah antagonis dari reseptor NMDA.<sup>28,29</sup>

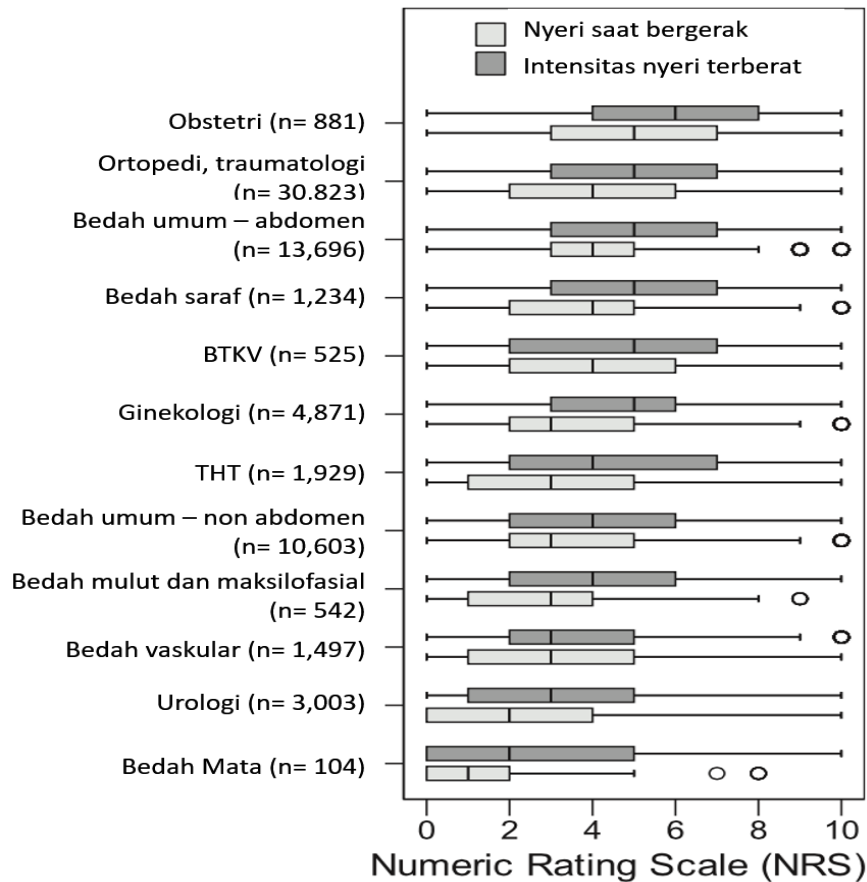
## **II.2. NYERI PEMBEDAHAN PADA HISTEREKTOMI**

Histerektomi abdominal adalah salah satu operasi ginekologi yang paling sering dilakukan. Operasi ini dilakukan untuk tumor jinak atau ganas seperti leiomyoma uteri, perdarahan vaginal persisten, atau prolapse organ pelvis. Histerektomi dapat dilakukan dengan beberapa pendekatan yang berbeda: vaginal, laparoskopi, dan *open-abdominal*. Histerektomi melalui abdomen digolongkan operasi mayor yang berhubungan dengan tingkat nyeri sedang sampai berat (Arbel R dkk., 2013). Nyeri akut pascabedah histerektomi dapat berasal dari kulit, somatik dalam, dan struktur visceral. Nyeri visceral lebih sulit dilokalisasi dibanding nyeri somatik dan memiliki gambaran-gambaran unik yang lain. Beberapa faktor menyebabkan nyeri visceral lebih sulit dilokalisasi. Persarafan



aferen visceral relatif lebih jarang dibandingkan persarafan somatik. Pada tingkat medulla spinalis, aferen visceral berakhir pada neuron-neuron pada lamina I, II, V, dan X, menyebar pada beberapa segmen dan dapat mencapai segmen kontralateral medulla spinalis. Kedua, neuron-neuron tersebut juga menerima input dari struktur somatik, sehingga dapat terjadi nyeri alih. Ketiga, organ viscera merupakan organ yang unik dimana organ-organ torak, abdominal, dan pelvis, menerima persarafan ganda (contoh aferen spinal dan vagal), dan bukti-bukti menunjukkan adanya perbedaan fungsi pada saraf yang mempersarafi organ yang sama. Seperti halnya nyeri somatik, nosiseptor visceral juga tersensitisasi.<sup>29</sup>

Histerektomi merupakan suatu peristiwa yang bersifat bifasik terhadap tubuh yang berimplikasi pada pengelolaan nyeri. Pertama, selama histerektomi berlangsung, terjadi kerusakan jaringan tubuh yang menghasilkan suatu stimulus noksius. Kedua, terjadi respon inflamasi pada jaringan tersebut pascabedah yang bertanggung jawab terhadap munculnya stimulus noksius. Segera setelah terjadi kerusakan jaringan, ujung saraf sensorik seketika terpapar oleh sejumlah produk kerusakan sel dan mediator inflamasi yang memicu aktivitas nosiseptif. *Inflammatory soup* ini mencakup prostaglandin (PG), serotonin, histamin, bradikinin, purin, sitokin, *eicosanoid*, dan neuropeptida yang bekerja pada reseptor spesifik pada saraf sensorik dan juga memiliki interaksi yang penting. Kedua proses yang terjadi ini, selama histerektomi dan pascabedah akan mengakibatkan sensitisasi susunan saraf sensorik. Pada tingkat perifer, terjadi penurunan nilai ambang reseptor nyeri (nosiseptor), sedangkan pada tingkat sentral terjadi peningkatan eksitabilitas neuron spinal yang terlihat dalam transmisi nyeri. Akibat perubahan sensitisasi ini, nyeri pascabedah ditandai dengan gejala *hiperalgesia* (suatu stimulus noksius lemah yang normal menyebabkan nyeri, kini dirasakan sangat nyeri), *allodinia* (suatu stimulus lemah yang normal tidak menyebabkan nyeri, kini terasa nyeri) dan *prolonged pain* (nyeri menetap walaupun stimulus sudah dihentikan).<sup>30,31</sup>



Gambar 5. Perbandingan derajat nyeri akut berdasarkan jenis operasi.  
 Dikutip dari: Gerbershagen HJ, Aduckathil S, Wijck AJM, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery. *Anesthesiology*. 2013;118(4):934-44.

### II.3. KONSEP ERAS PADA GYNEKOLOGI

Penatalaksanaan perioperatif bedah mengalami pergeseran paradigma, dimana paradigma tradisional seperti waktu pemanjangan waktu puasa preoperasi yang lama (nil by mouth from midnight), pembersihan saluran pencernaan, dan pemberian nutrisi kembali setelah 3-5 hari setelah operasi sudah mulai ditinggalkan. Perubahan – perubahan ini yang kemudian di formulasikan ke dalam protocol baru yang disebut ERAS (Enhanced Recovery After Surgery). ERAS merupakan penatalaksanaan perioperasi yang berbasis multimodal untuk mendapatkan pemulihan segera kondisi pasien setelah dilakukan operasi dengan cara menjaga fungsi organ preoperasi dan menurunkan respon stress selama operasi. Kunci utama pada protokol ERAS meliputi konseling preoperasi, optimalisasi nutrisi, penggunaan obat anestesi dan analgesi sesuai standard, serta

mobilisasi dini. Pada Literatur – literatur sebelumnya banyak dibahas penggunaan protokol ERAS ini pada operasi kanker kolorektal, namun saat ini penggunaannya sudah luas dan bisa diaplikasikan pada banyak operasi.<sup>1</sup> Protokol ERAS meliputi spektrum luas perioperatif, dimulai dari preadmission, preoperasi, intraoperasi sampai paska operasi yang melibatkan tim multidisiplin yang terdiri dari dokter anestesi, dokter bedah, perawat dan ahli gizi. Penelitian – penelitian terbaru membuktikan bahwa ERAS berkontribusi dalam meningkatkan hasil operasi yang optimal pada pasien, mengurangi komplikasi paska operasi, percepatan pemulihan paska operasi, dan mendukung pemulangan pasien dari bangsal yang lebih cepat, sehingga akan berimplikasi pada pengeluaran biaya yang semakin sedikit.

Intake cairan jernih diperbolehkan sampai 2 jam sebelum induksi anestesi. Makanan padat diperbolehkan sampai 6 jam sebelum induksi. Terapi karbohidrat preoperatif oral aman diadministrasikan kecuali pasien memiliki gangguan pengosongan lambung, gangguan motilitas lambung dan pasien yang membutuhkan operasi emergensi. Terapi karbohidrat oral preoperative menggunakan karbohidrat kompleks (maltodextrin dengan konsentrasi tinggi (12,5%), dengan 100 g (800ml) yang diberikan pada malam hari sebelum operasi dan 50 g (400 ml) 2-3 jam sebelum induksi anestesi, mampu mengurangi catabolic state yang disebabkan oleh puasa sepanjang malam dan proses operasi. Peningkatan kadar insulin karena terapi karbohidrat mengurangi resistensi insulin postoperatif, menjaga cadangan glikogen, mengurangi pemecahan protein dan menyokong kekuatan otot

## **II.4. MANAJEMEN NYERI AKUT PASCA OPERASI**

### **II. A. ANALGESIA PREVENTIF MULTIMODAL**

Analgesia preventif bertujuan untuk menekankan neuroplastisitas sentral ditimbulkan oleh stimulus noxius sebelum insisi (prabedah), intraoperatif, dan pascabedah. Tujuan analgesia preventif adalah untuk mengurangi sensitivitas sentral akibat input rangsang kuat (noxious) yang timbul pada seluruh periode perioperatif, dan bukan hanya yang berasal dari insisi bedah. Jadi, analgesia preventif merupakan definisi yang lebih luas dari analgesia preemptif, dan

meliputi semua rejimen analgetik perioperatif yang dapat mengendalikan atau mengurangi proses sensitisasi akibat pembedahan. Katz dan McCartney menganalisis 27 studi klinis yang mengevaluasi analgesia preventif dan melaporkan adanya manfaat analgesia preventif. Penemuan ini menyoroti pentingnya pemberian modalitas terapi bukan hanya untuk insisi bedah, namun juga untuk memperpanjang efek analgesia hingga periode pascabedah.<sup>32</sup>

Analgesia preventif multimodal dengan menggunakan berbagai macam obat yang durasi kerjanya tepat, yakni sepanjang masih terjadinya inflamasi luka pembedahan agar dapat menurunkan hipersensitivitas perifer dan sentral.<sup>6,7</sup> Berbagai agen analgetik seperti NSAIDs, anestetik lokal, agonis  $\alpha$ -2, ketamin, dan  $\alpha$ -2 ligand telah terbukti memiliki efek *opioid sparing*, namun tidak akan efektif bila digunakan secara tunggal. Pendekatan multimodal secara komprehensif lebih baik dibandingkan secara bimodal dalam usaha menurunkan efek samping opioid dan memperbaiki outcome.<sup>32</sup>

Beberapa tahun terakhir makin marak dikembangkan penelitian yang melihat efektifitas kombinasi parasetamol dengan NSAIDs untuk penanganan nyeri pasca pembedahan. Penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh Hyllesteddkk (2002), menyimpulkan bahwa kombinasi parasetamol dan NSAIDs lebih superior dibandingkan parasetamol tunggal (5 dari 7 penelitian) dan bila dibandingkan penggunaan NSAIDs tunggal (2 dari 4 penelitian). Sementara itu, Romsing dkk (2002) juga melakukan penelitian meta-analisis untuk melihat efektifitas multimodal analgesia melalui kombinasi parasetamol dan NSAIDs dan menyimpulkan bahwa analgesia dari kombinasi keduanya lebih superior dibandingkan penggunaannya sebagai obat tunggal.<sup>7</sup>

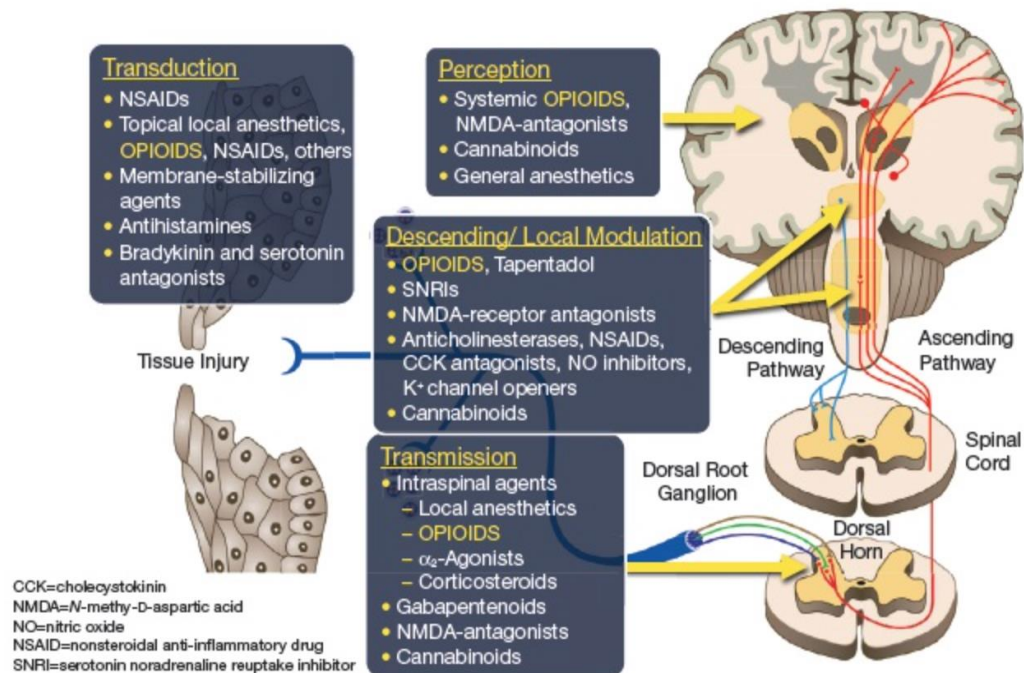
## **II. B. MULTIMODAL ANALGESIA**

Multimodal analgesia didefinisikan sebagai penggunaan analgesik secara bersamaan dari beberapa analgesik yang berbeda golongan atau berbeda cara kerja pada jalur dan reseptor nyeri dengan tujuan memberikan kontrol nyeri yang lebih unggul. Multimodal analgesia menyediakan beberapa jenis manfaat kepada pasien saat pascaoperasi. Pertama, penggunaan obat dengan mekanisme analgesik yang berbeda dapat menghasilkan efek sinergis dan dengan demikian menghasilkan

keberhasilan yang lebih besar. Kedua, sinergisme antara obat – obat ini memungkinkan penggunaan dosis lebih rendah dari masing – masing obat yang digunakan sehingga membatasi efek samping yang berhubungan dengan dosis, terutama ketika kombinasi ini memungkinkan untuk menurunkan dosis dari opioid yang dipakai. Tindakan ini dapat memfasilitasi mobilisasi dan rehabilitasi lebih cepat setelah operasi, transisi lebih cepat pada pasien rawat jalan, dan menurunkan biaya perawatan.<sup>21,22</sup>

Multimodal analgesia modern terdiri dari penggunaan agen farmakologis sistemik dan lokal serta anestesi regional dan blokade perineural. Komponen ideal dari farmakologis multimodal analgesia termasuk obat – obat dengan potensi untuk memodulasi satu atau lebih mekanisme yang berbeda dari transmisi nyeri dan obat – obat yang memiliki profil keamanan yang baik (misalnya. risiko perdarahan minimal).<sup>22,25</sup>

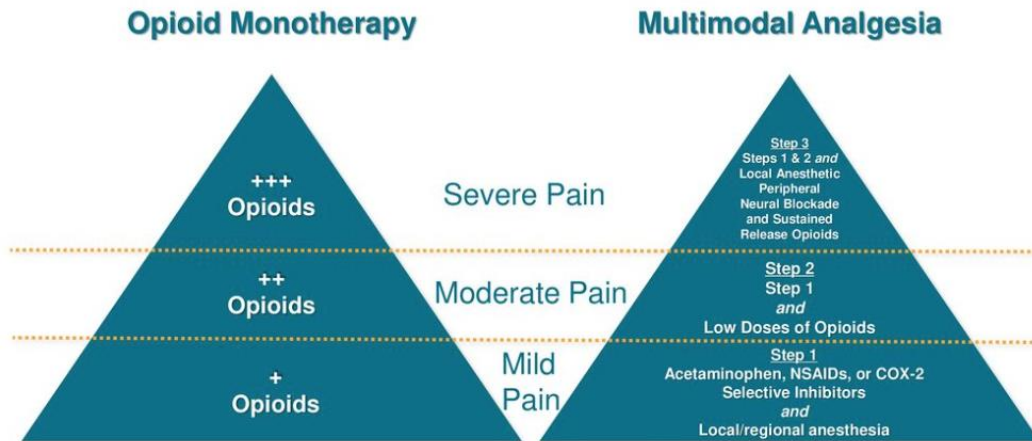
### Broad-Spectrum Analgesics



**Gambar 5.** Multimodal analgesia dan tempat kerjanya.

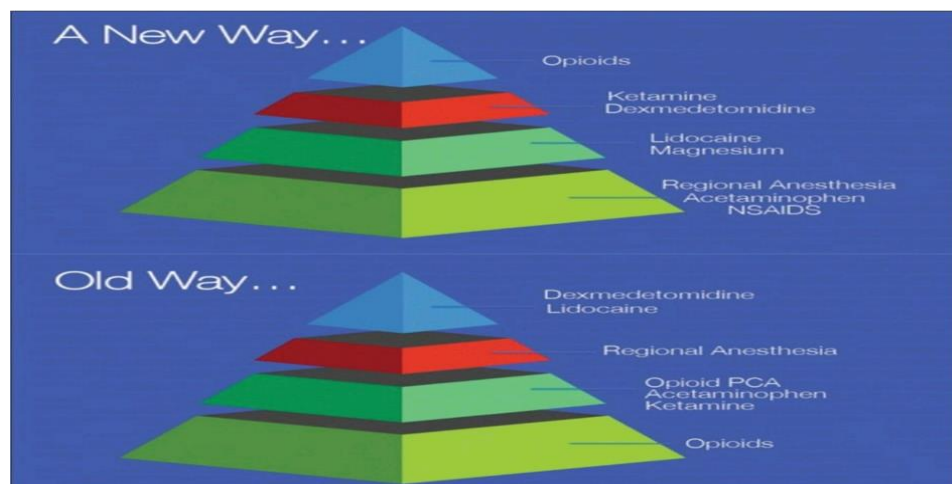
Dikutip dari: Gudin J. Opioid therapies and cytochrome p450 interactions. J Pain Symptom Manage. 2012; 44(6):4-14

Konsep menggunakan agen dengan mekanisme analgesia yang berbeda yang mungkin memiliki efek sinergis dalam mencegah atau mengobati nyeri akut ketika digunakan dalam kombinasi. Regimen ini harus disesuaikan untuk masing-masing pasien, mengingat prosedur yang dilakukan, efek samping dari masing-masing pengobatan, dan kondisi medis pasien yang sudah ada sebelumnya.<sup>27,28</sup>



**Gambar 7.** Perbandingan terapi tunggal dan multimodal analgesia pada nyeri akut  
 Dikutip dari :Koh W, Nguyen KP, Jahr JS. Intravenous non-opioid analgesia for peri- and postoperative pain management: a scientific review of intravenous acetaminophen and ibuprofen. Korean J Anesthesiol. 2015;68(1):3-12.

Paradigma baru dalam manajemen analgesia menempatkan opioid di urutan terakhir seperti dalam gambar 1.<sup>9</sup>



**Gambar 1. Paradigma baru tatalaksana nyeri**

Dikutip dari: Thota RS, Ramkiran S, Garg R, Goswami J, Baxi V, Thomas M. Opioid free onco-anesthesia: Is it time to convict opioids. A systematic review of literature. J Anesthesiol Clin Pharmacol 2019;35:447.

### **II.B.1. Ibuprofen**

Ibuprofen (*isobutylphenylpropanoic acid*) adalah turunan OAINS dari asam propionat yang digunakan secara luas sebagai analgetik, anti piretik dan anti inflamasi. Secara farmakodinamis, obat ini bertindak sebagai analgetik dan anti piretik baik secara sentral dan perifer. NSAIDs non selektif terdiri dari sejumlah kelompok yang berbeda secara struktural, seperti indometasin, ibuprofen, diklofenak, naproksen dan asam salisilat (aspirin) dan bekerja dengan menghambat kedua enzim, yaitu COX-1 dan COX-2. NSAIDs menghambat COX melalui blokade saluran hidrofobik yang merupakan bagian aktif pada COX, kecuali aspirin yang menghambat COX melalui asetilasi serine 530 pada seluruh saluran. NSAIDs lainnya merupakan inhibitor kompetitif dan membentuk ikatan non-kovalen terhadap sisa asam amino yang ada dalam saluran.<sup>14</sup> Ibuprofen adalah dasarnya equipotent dalam menghambat COX-2 dan COX-1. Waktu paruh distribusi mendekati 0,35 dan waktu paruh eliminasi berkisar antara 1-2 jam, durasi 6 jam. Dosis ibuprofen yang dipakai umumnya 400 mg, sementara dosis maksimal ibuprofen yang dapat diberikan adalah 800 mg. Jalur eliminasi utama untuk ibuprofen adalah konjugasi glukoronida diikuti dengan ekskresi obat melalui ginjal.<sup>31,32</sup> Beberapa studi tentang ibuprofen oral maupun intravena diantaranya menunjukkan pemberian ibuprofen 400 mg sebagai tambahan parasetamol 5mg memberikan analgesia yang lebih baik dan lebih lama dibandingkan dengan parasetamol saja, serta pemberian profilaksis ibuprofen pada pasien dengan lesi pariapikal menunjukkan penurunan kadar IL-6 pada kelompok ibuprofen dibandingkan dengan placebo.<sup>13,14,15</sup>

### **II.B.2. Paracetamol (Acetaminophen)**

Parasetamol adalah analgetik nonopioid dan nonsalisilat yang sudah digunakan lebih dari 40 tahun untuk mengatasi nyeri ringan sampai sedang. Parasetamol bekerja dengan meningkatkan batas ambang nyeri dengan cara menghambat *N-metil-D-aspartate* (NMDA) atau disebut substansi P serta prostaglandin E di sentral. Parasetamol memiliki efek analgesia dan juga antipiretik tanpa efek anti-inflamasi, aman digunakan, efek samping minimal, dan ditoleransi dengan baik. Parasetamol juga memiliki efek *opioid-sparing* bila

digunakan bersama dengan opioid dosis yang rendah sehingga memberikan efek analgesia yang baik dengan meminimalkan efek samping opioid seperti depresi napas, bradikardia, dan hipoksia.<sup>10, 11</sup>

Acetaminophen bersifat menghambat lemah dari sintesis prostaglandin perifer jika dibandingkan NSAID. Mekanisme kerjanya saat ini belum jelas diketahui tetapi acetaminophen ini melibatkan penghambatan sentral dari cyclooxygenase. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa NSAID tampaknya menjadi lebih efektif analgesik daripada asetaminofen, tetapi juga tergantung pada jenis operasi yang dilakukan. Apapun, acetaminophen adalah obat yang berguna untuk manajemen monoterapi dari nyeri ringan sampai sedang perioperatif, dan sebagai tambahan analgesik lainnya untuk pengelolaan nyeri sedang sampai perioperatif berat.<sup>36,37</sup>

Meskipun acetaminophen memiliki indeks terapeutik yang sempit, bila digunakan dalam dosis yang dianjurkan telah terbukti memiliki insiden efek samping yang sangat rendah. Acetaminophen ini juga dapat digunakan sebagai tambahan pada NSAID untuk mengurangi kejadian efek samping terkait NSAID, dan juga sebagai tambahan pada opioid untuk mengurangi kejadian efek samping dari obat opioid tersebut.<sup>36,37</sup>

Dosis acetaminophen untuk dewasa (oral/suposituria) 325-650 mg setiap 4-6 jam atau 1000 mg 3-4 kali per hari dengan dosis maksimum 4 g/hari. Sedangkan dosis untuk anak-anak <12 tahun (oral/suposituria) 10- 15 mg/kg/dosis setiap 4-6 jam sesuai kebutuhan dengan maksimum 5 dosis dalam sehari. Pada orang dewasa dengan gangguan ginjal pada Clearance Creatinine 10-15 mL/menit dapat diberikan setiap 6 jam dan pada Clearance Creatinine <10 mL/menit dapat diberikan setiap 8 jam.<sup>29,30</sup> Kadar plasma puncak terjadi antara 10 dan 60 menit setelah dosis oral. Waktu paruh eliminasi adalah 1-3 jam pada orang dewasa dan 2-5 jam pada neonatus. Diekskresikan terutama melalui urin (2-5% tidak berubah, 55% sebagai metabolit glukuronat, 30% sebagai metabolit sulfat).<sup>29,30</sup>

### **II.B.3. Dexametason**

Kortikostreoid merupakan anti inflamasi yang bekerja dengan menghambat enzim fosfolipase A2 sehingga akan mencegah pelepasan asam



arakidonat yang memproduksi enzim siklooksigenase (COX). Enzim COX inilah yang bertanggung jawab atas pembentukan prostaglandin yang merupakan mediator inflamasi dan nyeri. Dexametason merupakan kortikosteroid golongan glukokortikoid yang mempunyai efek anti-inflamasi yang adekuat. Pemberian dexametason akan menekan pembentukan bradikinin dan juga pelepasan neuropeptida dari ujung-ujung saraf, hal tersebut dapat menimbulkan rangsangan nyeri pada jaringan yang mengalami proses inflamasi. Penekanan produksi prostaglandin oleh dexametason akan menghasilkan efek analgesia melalui penghambatan sintesis enzim siklooksigenase di jaringan perifer tubuh. Dexametason juga menekan mediator inflamasi seperti *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), dan interleukin-6 (IL-6). Pada satu dekade terakhir efek analgesik dari betametason, dexametason, dan juga metilprednisolon banyak diteliti pada berbagai macam jenis pembedahan. Dosis dexametason yang digunakan pada beberapa penelitian berkisar 5–40 mg. Penelitian dexametason 10 mg intravena dibanding dengan plasebo pada pembedahan tonsilektomi menghasilkan penurunan nyeri yang bermakna. Dexametason 8 mg intravena secara efisien mengurangi keparahan nyeri pascabedah dan kebutuhan konsumsi analgesik pada operasi seksio sesarea.<sup>32,33</sup>

Peranan dexametason dalam menghambat sintesis enzim siklooksigenase 1 dan 2 akan menekan produksi prostaglandin yang berfungsi sebagai mediator inflamasi dan nyeri sehingga terbentuklah efek analgesia. Efek dexametason tersebut dapat digunakan sebagai obat tambahan analgetik pascabedah.<sup>32</sup> Sejumlah penelitian telah dilakukan untuk mengevaluasi efek analgesia dexametason pada pasien dewasa yang menjalani berbagai jenis operasi dalam dosis yang berbeda mulai dari 4 mg hingga 16 mg tetapi dosis optimal masih menjadi perdebatan. Ini telah digunakan baik secara oral maupun intravena. Waktu pemberian juga bervariasi dalam penelitian dari 2 jam sebelum induksi hingga segera sebelum induksi. Beberapa peneliti telah memberikannya pascabedah. Bukti untuk efek analgesiknya belum meyakinkan. Beberapa penelitian telah melaporkan skor nyeri yang lebih rendah, sedangkan yang lain melaporkan tidak ada perbedaan.<sup>35</sup>

Salah satu penelitian menggunakan dexametason dosis rendah biasanya diberikan intraoperatif pada saat induksi anestesi untuk mengurangi mual dan muntah pascabedah. Dengan memberikan dexametason dosis sedang (0,1-0,2 mg/kgBB), efek menguntungkan pada nyeri pascabedah, pengurangan konsumsi opioid, dan penurunan mual dan muntah. Penurunan variabilitas dalam efektivitas analgesia ketika dexametason dosis sedang diberikan sebelum operasi lebih disukai daripada pemberian obat intraoperatif. Temuan ini konsisten dengan waktu puncak efek dexametason (45 menit sampai 1 jam). Keterbatasan potensial untuk pemberian dexametason sebelum operasi adalah bahwa dexametason dapat (50-70%) menghasilkan gatal daerah perineum ketika diberikan dengan cepat dalam volume rendah.<sup>37</sup>

Dexametason dosis rendah ketika diberikan secara intraoperatif tidak memiliki efek hemat opioid setelah operasi. Dexametason dosis tinggi (lebih dari 0,2 mg/kgBB) bila diberikan secara intraoperatif memiliki efek hemat opioid dan penurunan nyeri pascabedah, namun tidak berbeda bermakna bila dibandingkan dengan dosis sedang (0,1 hingga 0,2 mg/kgBB). Dexametason dosis sedang (0,1-0,2 mg/kgBB) adalah strategi nyeri multimodal yang aman dan efektif setelah prosedur pembedahan. Pemberian obat sebelum operasi memberikan efek yang lebih besar pada nyeri pascabedah.<sup>37</sup>

#### **II.B.4. Bupivacaine spinal**

Anestesi regional untuk operasi obstetrik dan ginekologi menjadi semakin populer pada dua dekade terakhir. Dibandingkan anestesi epidural, penggunaan anestesi spinal untuk histerektomi elektif maupun pada pasien tanpa komplikasi dapat dilakukan dengan lebih cepat, murah dan lebih kurang membutuhkan suplementasi obat anestesi intravena. Efek anestesi bupivacaine terjadi dengan menghambat konduksi saraf dengan menurunkan permeabilitas membran saraf terhadap natrium. Penurunan depolarisasi membran ini akan meningkatkan ambang batas eksitabilitas elektrik, sehingga mencegah terjadinya inisiasi dan transmisi impuls saraf dan fungsi-fungsi sel saraf akan menurun. Efek anestesi yang timbul ini dipengaruhi oleh diameter sel saraf, mielinisasi, dan kecepatan konduksi serabut saraf.

Golongan amide dikenal baik dalam memberikan blok sensoris dan motoris, yang sering digunakan di Indonesia adalah obat bupivakaine, bupivakaine memiliki onset 5-8 menit dengan durasi 90 – 150 menit, sedangkan dosis yang digunakan berkisar antara 8 – 10 mg untuk operasi area perineal dan 15 – 20 mg untuk operasi ekstremitas inferior (Hadzic, 2007). Zat anestesi lokal akan menghambat perpindahan natrium dengan aksi ganda pada membran sel berupa :

- a. Aksi kerja langsung pada reseptor dalam saluran natrium. Cara ini akan terjadi sumbatan pada saluran, sehingga natrium tak dapat keluar masuk membran. Aksi ini merupakan hampir 90% dari efek blok. Percobaan dari Hille menegaskan bahwa reseptor untuk kerja obat anestesi lokal terletak di dalam saluran natrium.
- b. Ekspansi membran. Bekerja non spesifik, sebagai kebalikan dari interaksi antara obat dengan reseptor. Aksi ini analog dengan stabilisasi listrik yang dihasilkan oleh zat non-polar lemak, misalnya barbiturat, anestesi umum dan benzocaine. Untuk dapat melakukan aksinya, obat anestesi lokal pertama kali harus dapat menembus jaringan, dimana bentuk kation adalah bentuk yang 8 diperlukan untuk melaksanakan kerja obat di membran sel. Jadi bentuk kation yang bergabung dengan reseptor di membran sel yang mencegah timbulnya potensial aksi. Agar dapat melakukan aksinya, obat anestesi spinal pertama sekali harus menembus jaringan sekitarnya.<sup>2,3</sup>

## **II.B.5. Lidokain**

### **1. Farmakologi**

Lidokain [2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl) acetamide] adalah obat anestetik lokal yang sering digunakan, dan merupakan golongan anestetik lokal tipe amino-amida. Lidokain merupakan basa lemah (pKa 7,9) dan kurang larut dalam air.<sup>32,33</sup> *Voltage-gated sodium channel* merupakan target klasik dari lidokain. Setelah melewati membran sel saraf, pH interselular mengkonversi lidokain ke dalam bentuk terionisasi, yang memiliki efek yang ireversibel pada bagian S6 dari empat domain subunit  $\alpha$  didalam *voltage-gated sodium channel*. Aksi dari anestetik lokal yaitu meningkatkan ambang batas terhadap rangsangan listrik yang meningkat secara bertahap, menurunkan puncak aksi potensial, dan memperlambat konduksi impuls saraf. Hal ini mengurangi kemungkinan

propagasi dari aksi potensial dan menyebabkan kegagalan konduksi saraf. Hilangnya fungsi sensorik secara progresif dengan urutan sebagai berikut: nyeri, suhu, sentuhan, tekanan dalam, dan hilangnya fungsi motorik, menurut diameter serabut saraf.<sup>32</sup>

Afinitas lidokain pada saluran natrium bervariasi sesuai dengan konformasi saluran, menjadi lebih besar ketika saluran terbuka (aktif atau inaktif) dan menurun ketika tertutup (dinonaktifkan atau pada saat istirahat). Dengan demikian, jumlah molekul lidokain terionisasi yang memiliki akses ke tempat aksinya akan meningkat bila terjadi stimulasi saraf dengan frekuensi yang lebih tinggi, sehingga menghasilkan peningkatan derajat blokade.<sup>32</sup>

## **2. Farmakokinetik**

Lidokain menunjukkan onset yang cepat, dengan durasi aksi yang pendek setelah pemberian intravena. Onset kerjanya kurang lebih 1 menit dengan waktu paruh 10 sampai 20 menit setelah pemberian bolus intravena. Lidokain mencapai konsentrasi plasma plateau setelah pemberian infus selama 30 sampai 60 menit tanpa pemberian bolus sebelumnya, yang menunjukkan waktu paruhnya 10 sampai 20 menit. Lidokain dieliminasi terutama oleh metabolisme di hati.<sup>34</sup>

Kecepatan onset lidokain adalah 1 sampai 5 menit setelah infiltrasi lokal, dan 5 sampai 15 menit setelah blok nervus perifer. Absorpsi lidokain tergantung pada total dosis yang diberikan, rute pemberian, dan aliran darah pada daerah injeksi. Jika lidokain diberikan pada orang normal secara intravena, volume distribusinya adalah 0,6-4,5 L/Kg. Plasma binding dari lidokain berbanding terbalik dengan konsentrasi obatnya.<sup>34</sup>

Lidokain mengalami dealkalisasi di hati oleh enzim sitokrom P450 membentuk beberapa metabolit. *Monoethylglycine xylidide* dan *glycine xylidide* merupakan metabolit aktif, dimana keduanya memiliki potensi yang lebih rendah dari lidokain tetapi memiliki aktivitas farmakologik yang sama dengan lidokain. Setelah pemberian intravena, konsentrasi *monoethylglycine xylidide* dan *glycine xylidide* kira-kira 11% sampai 36%, dan 5% sampai 11%, dari total konsentrasi plasma lidokain. Aliran darah hepar berpengaruh pada metabolisme lidokain dimana laju metabolisme lidokain menurun pada pasien dengan gagal jantung

kongestif, penyakit hati kronis, insufisiensi hepat dan setelah infark miokard akut. Lidokain dan metabolitnya terutama diekskresikan di ginjal. Kurang dari 10% lidokain diekskresikan tanpa dimetabolisme.<sup>34</sup>

Dosis maksimal lidokain utamanya berdasarkan rekomendasi dari pabrik dan studi pada hewan. Dosis maksimal lidokain untuk infiltrasi dan teknik blokade nervus regional adalah 4,5 mg/kg jika tanpa epinefrin dan 7 mg/kg jika dengan epinefrin 1:200.000. pada studi hewan ED<sub>50</sub> lidokain intravena untuk toksisitas SSP adalah 19,5 mg/kg dan untuk toksisitas kardiak 21 mg/kg.<sup>34</sup>

Konsentrasi plasma lidokain bervariasi tergantung total dosis yang diberikan, cara pemberiannya, rute pemberiannya serta aliran darah di tempat injeksinya. Konsentrasi plasma 0,5 sampai 5 mcg/ml (2-20 mikromol/L) dibutuhkan untuk menyebabkan efek klinis setelah pemberian intravena ataupun subkutan. Pemberian infus lidokain intravena 2 sampai 4 mg/min menghasilkan kadar plasma antara 1 dan 3 mcg/ml setelah 150 menit. Setelah 15 menit dengan infus yang sama, bolus lidokain 2 mg/kg intravena menghasilkan kadar puncak plasma 1,5 sampai 1,9 mcg/ml. Pemberian infus lidokain secara subkutan mungkin lebih baik daripada intravena karena menghasilkan kadar plasma yang lebih stabil, dan efek terapi dapat dicapai dengan menghindari efek toksik yang disebabkan oleh pemberian berulang bolus intravena atau infus jangka panjang.<sup>34</sup>

Tujuan dari pemberian infus lidokain intravena adalah untuk mencapai konsentrasi steady state dan meminimalkan toksisitas sistemik. Implikasi farmakokinetik memberikan dosis bolus sebelum diberikan infus kontinu penting. Teknik ini akan meningkatkan konsentrasi plasma yang memungkinkan kadar terapeutik lebih cepat tercapai. Hsu et al mengevaluasi farmakokinetik lidokain selama 2 hari pemberian infus pada pasien yang menjalani operasi jantung. Studi ini menyimpulkan bahwa konsentrasi plasma lidokain lebih akurat dideskripsikan menggunakan dua model kompartemen farmakokinetik, dan menyarankan infus lidokain diberikan berdasarkan berat badan, dan dosisnya dikurangi setelah 24 jam untuk menghindari toksisitas. Penulis menyarankan pemberian 1 mg/kg bolus, diikuti 50 mcg/kg/mnt pada jam pertama, kemudian 25 mcg/kg/mnt pada jam

kedua, kemudian 12 mcg/mnt selama 22 jam, dan 10 mcg/kg/mnt untuk sisa 24 jam.<sup>34</sup>

Beratnya efek samping tergantung pada dosis, kecepatan, dan tempat pemberian, serta status fisik pasien dalam kaitannya dengan umurnya, kondisi klinis, dan kehamilan.<sup>10</sup> Bila konsentrasi lidokain dalam sirkulasi sistemik meningkat, beberapa tanda dan gejala yang terkait dengan sistem saraf pusat dan sistem kardiovaskuler berkembang. Analgesia dan inhibisi dari neuron motorik kortikal telah dilaporkan dengan level serum yang lebih rendah dari 5 µg/ml, yang menjelaskan aksi anti konvulsannya. Parestesia perioral, rasa logam, pusing, berbicara kacau, diploopia, tinitus, kebingungan, agitasi, spasme otot, dan kejang telah dilaporkan pada level serum yang lebih tinggi. Kadang-kadang, kejang merupakan indikasi pertama adanya intoksikasi berat, yang disebabkan oleh penghambatan neuron inhibisi reseptor GABA (gamma-aminobutyric acid) dalam amygdala otak. Biasanya, kejang terlihat dengan kadar dalam plasma yang lebih tinggi dari 8 µg/ml, tapi dapat juga terlihat dengan kadar plasma yang lebih rendah bila adanya hiperkapnia. Bradikardia dengan pemanjangan *interval* PR dan pelebaran kompleks QRS terlihat pada toksisitas kardiovaskuler. Alergi terhadap amino amida sangat langka, sekitar 1% dari reaksi yang tercatat.<sup>5,6,33</sup>

Tabel 1. Efek lidokain sesuai dengan konsentrasi dalam plasma.  
Dikutip dari: Stoelting dkk.<sup>32</sup>

<b>Konsentrasi plasma lidokain (µg/ml)</b>	<b>Efek</b>
1-5	Analgesia
5-10	Parestesia perioral, tinitus, spasme otot, hipotensi sistemik, depresi miokard
10-15	Kejang, penurunan kesadaran
15-25	Apnea, koma
>25	Depresi kardiovaskuler

Tabel.2 Efek samping toksisitas lidokain

Dikutip dari : Weinberg L, Peake B, Tan C, Nikfarjam M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: A review. *World J Anesthesiol* 2015; 4(2): 17-29

Sistem	Efek
Sistem saraf pusat	<p>Efek bifasik</p> <p>Awal : Eksitasi SSP ditandai dengan kejang</p> <p>Lanjut : Depresi SSP, hilangnya kejang, penurunan kesadaran, depresi napas dan atau arrest</p> <p>Mekanisme : inhibisi lokal dari jalur inhibitori SSP (menyebabkan stimulasi SSP), kemudian terjadi inhibisi baik jalur inhibisi maupun eksitasi (Inhibisi SSP)</p> <p>Tanda dan gejala :</p> <p>Ansietas</p> <p>Pusing atang kepala melayang</p> <p>Bingung</p> <p>Euforia</p> <p>Tinnitus</p> <p>Pandangan kabur atau diplopia</p> <p>Mual dan muntah</p> <p>Twiching atau tremor</p> <p>Kejang dan penurunan kesadaran</p>
Kardiovaskuler	<p>Efek umum</p> <p>Blok konduksi impuls saraf</p> <p>Gangguan aliran natrium pada kanal natrium</p> <p>Stabilisasi dari membran eksitasi</p> <p>Hambatan inisiasi impuls saraf</p> <p>Pemanjangan fase 4 depolarisasi diastolik</p> <p>Pengurangan automatisasi</p> <p>Penurunan periode refrakter absolut</p> <p>Penurunan durasi aksi potensial</p> <p>Ambang ventrikel fibrilasi : meningkat</p> <p>Konsentrasi serum yang tinggi:</p> <p>Blokade kanal natrium</p> <p>Depresi laju depolarisasi selama fase 0 dari aksi potensial jantung</p> <p>Aritmia re-entrant</p> <p>Penekanan konduksi dari nodus sinoatrial dan atrioventrikular</p> <p>Tanda dan gejala :</p> <p>Bradikardia</p> <p>Hipotensi</p> <p>Depresi kardiovaskuler</p> <p>Henti jantung</p>
Respirasi	<p>Tanda dan gejala</p> <p>Takipnea</p> <p>Depresi napas</p> <p>Henti napas</p>

Reaksi alergi	Sangat jarang terjadi Tanda dan gejala Lesi pada kulit : urtikaria dan edema Anafilaksis
---------------	---

### 3.Lidokain Intravena

Setelah pemberian intravena, awalnya didistribusikan ke organ dengan vaskularisasi yang tinggi, seperti otak, ginjal, dan hati, dan kemudian ke organ dengan vaskularisasi yang lebih kurang seperti kulit, otot rangka, dan jaringan lemak. Lidokain memiliki volume distribusi yang tinggi (91 L/Kg), dan partisi koefisien minyak/air 366, dengan potensi *intermediate*. Sekitar 60% dari molekulnya berikatan dengan protein plasma, terutama  $\alpha$  1-acid glycoprotein. Sekitar 40% dari lidokain intravena secara temporer diekstraksi pertama kali melalui paru-paru, dimana pH lebih rendah daripada plasma. Akibatnya, ini akan mengurangi kemungkinan intoksikasi dalam kasus yang disebabkan oleh pemberian intravena. Sekitar 90% dari lidokain intravena akan mengalami metabolisme hepatic, dan memiliki waktu paruh 1,5-2 jam.<sup>32,33</sup>

Lidokain intravena memiliki aksi perifer dan sentral, dan mekanismenya meliputi: blokade saluran natrium, aksi glisinergik, blokade reseptor NMDA, dan pengurangan substansi P. Konsentrasi rendah lidokain menghambat aktivitas abnormal dalam serabut aferen primer terutama serabut C, menyebabkan blokade simpatik dan vasodilatasi, dan memutuskan lingkaran setan yang bertanggung jawab dalam pemeliharaan nyeri.<sup>33</sup>

Lidokain intravena menekan eksitabilitas saraf pada neuron kornu dorsalis, menekan aktivitas lonjakan, amplitudo, dan waktu konduksi dari serabut saraf bermielin A  $\delta$  dan serabut saraf C tidak bermielin, menurunkan respon saraf terhadap nyeri pascabedah dengan memblok atau menghambat konduksi saraf, menekan sensitivitas sentral, menghambat neuron *visceromotor* spinal, memiliki efek anti inflamasi, dan mengurangi nyeri pascabedah dalam praktek klinis. Blokade saluran natrium menyebabkan penghambatan timbulnya aktivitas saraf spontan. Hal ini akan mengurangi hiperaktifitas saraf, yang menyebabkan nyeri.



Dalam konsentrasi terapeutik, lidokain mengurangi hipereksitabilitas tanpa mempengaruhi konduksi saraf.<sup>33</sup>

Lidokain intravena menyebabkan penurunan sensitivitas dalam medula spinalis, menurunkan aktivitas neuron medula spinalis dan mengurangi depolarisasi pasca sinaps yang dimediasi oleh N-methyl-D-aspartate (NMDA) dan reseptor neurokinin sehingga dapat mengurangi aktivitas glutamat di kornu dorsalis medula spinalis, inhibisi reseptor glisin dan efeknya lebih besar pada subkelompok neuron medula spinalis.<sup>10,11</sup> Lidokain sangat peka terhadap hipereksitabilitas saraf. Hal ini dapat dijelaskan dengan perubahan dalam ekspresi saluran natrium pada neuron yang rusak, sehingga lidokain yang banyak akan menginduksi blokade.<sup>33</sup>

Lidokain memiliki potensi kerja sebagai antiinflamasi yang poten, walaupun sampai saat ini belum ada studi yang didesain dengan baik untuk kegunaan ini dalam aspek klinis. Beberapa efek lidokain pada sel inflamasi telah diketahui. Beberapa data yang terkumpulkan menunjukkan kekuatan anti inflamasi dari lidokain ini dapat melebihi dari kekuatan antiinflamasi non steroid dan steroid itu sendiri. Namun demikian lidokain belum diterima sebagai terapi pada kondisi spesifik ini dan adanya resiko toksisitas, terutama pada pasien yang tidak dimonitor dengan baik, dapat mengurangi penggunaannya sebagai antiinflamasi. Sayangnya mekanisme molekuler spesifik yang melibatkan migrasi dari granulosit PMN dan radikal bebas belum sepenuhnya diketahui, blokade kanal natrium dapat dieksklusikan. Pertama, karena secara *in vivo* larutan anestesi lokal dapat aktif pada konsentrasi yang cukup rendah untuk menyebabkan blokade kanal natrium dan kedua secara *in vitro*, kanal natrium tidak selamanya ada pada membran sel yang diperiksa.<sup>34</sup>

Lidokain telah diketahui menghambat pelepasan interleukin-1 (IL-1), sebuah mediator inflamasi yang bekerja pada granulosit PMN, yang nantinya akan mengaktifkan fagositosis, ledakan respirasi, degranulasi dan kemotaksis. Kurangnya pelepasan interleukin ini juga berperan dalam efek antiinflamasi dari lidokain. *In-vitro*, lidokain pada konsentrasi 0,2-20,0 mmol/L, menghambat produksi IL-1 pada sel mononuklear darah perifer. Pada studi *in vivo*

menunjukkan, lidokain pada konsentrasi mikromolar tinggi dapat menghambat pelepasan histamin dari leukosit manusia, sel mast, dan basofil. Berdasarkan beberapa bukti di atas, efek antiinflamasi dari lidokain mungkin diakibatkan oleh efek langsung pada makrofag dan fungsi sel granulosit polimorfonuklear, dan sebagai tambahan pada penghambatan dari beberapa marker pada kaskade inflamasi.<sup>34</sup>

Asam arakhidonat (di lepaskan dari fosfolipid) dan generasi eicosanoids selanjutnya memiliki fungsi penting dalam pengaturan pemeliharaan jaringan dan respon patofisiologis terhadap cedera organ dan iskemia. Lidokain berinteraksi dua arah dengan fosfolipase A2; menyebabkan inhibisi pada konsentrasi yang tinggi dan efek stimulasi pada konsentrasi rendah. Lidokain telah menunjukkan efek inhibisi dari biosintesis prostaglandin spontan pada studi invitro sebelumnya. Pada percobaan pada hewan, pemberian lidokain topikal pada luka bakar menunjukkan penurunan produksi prostaglandin, juga pada studi lainnya menunjukkan penurunan sekresi prostaglandin pada mukosa lambung setelah intervensi dengan lidokain. Efek inhibisi terhadap prostaglandin ini yang dapat menjelaskan efek kuat antinospesitif dan antiinflamasi lidokain intravena yang ditunjukkan pada pasien dengan luka bakar berat.<sup>34</sup>

Beberapa studi in vivo dan in vitro menunjukkan lidokain juga menghambat pelepasan tromboksan B2 yang mencegah agregasi platelet, sehingga dapat mencegah terjadinya trombosis vena. Lidokain juga dapat menghambat pelepasan histamin dari sel mast pada konsentrasi rendah. Lidokain intravena tidak boleh digunakan pada pasien dengan aritmia, gagal jantung, penyakit arteri koroner, *Adams Stokes*, atau blok jantung. Harus diperhatikan ketika menggunakan lidokain pada pasien dengan gagal hati, sinus bradikardi, *incomplete branch block*. Efek samping yang paling sering biasanya berkaitan dengan SSP. Pasien mungkin menjadi: mengantuk, pusing, rasa logam, sakit kepala, penglihatan kabur, parestesia, disartria, euforia, dan mual. Pemberian dosis tinggi yang cepat dapat menyebabkan tinitus, kelemahan, tremor, dan agitasi. Perubahan kardiovaskuler biasanya minimal dengan dosis biasa.<sup>34</sup>

#### 4. Lidokain intravena dan nyeri pascabedah

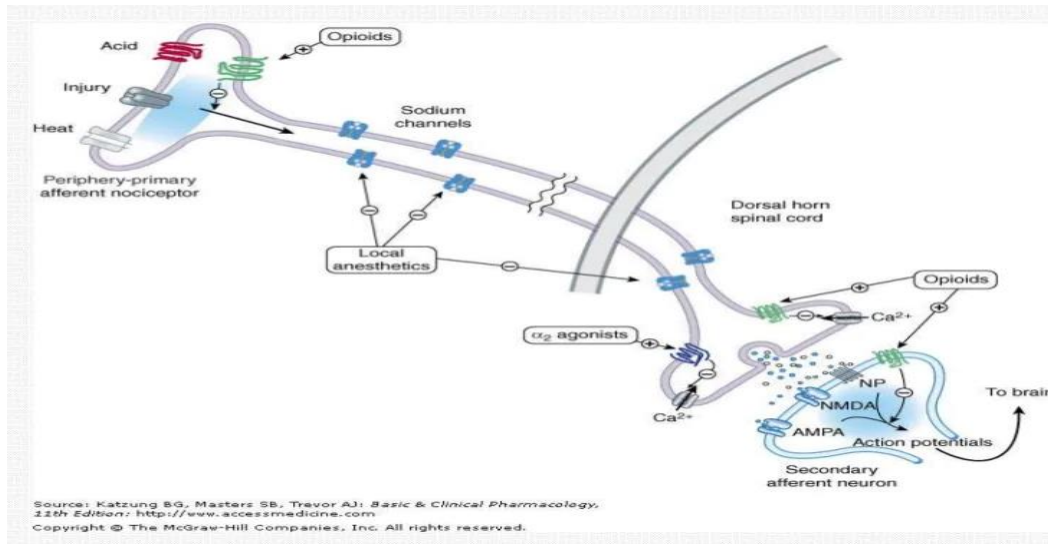
Beberapa penulis telah menunjukkan bahwa dosis rendah dari lidokain (konsentrasi plasma dibawah 5 µg/ml) menumpulkan respon nyeri setelah prosedur pembedahan, tanpa mengganggu konduksi saraf normal, dengan kejadian efek samping yang sangat rendah. Dosis terbaik dari lidokain untuk mendapatkan efikasi yang lebih besar pada pengobatan nyeri pascabedah belum ditetapkan, mungkin karena pola sensitisasi sentral dan perifer berbeda tergantung dari jenis dan lokasi pembedahan.<sup>33</sup>

Lidokain intravena memiliki sifat analgesia, antihiperalgesia, dan anti inflamasi, dan mampu mengurangi kebutuhan analgetik selama dan sesudah operasi serta mengurangi lama rawat di rumah sakit. Efeknya lebih terasa saat infus lidokain diberikan selama operasi dan dapat dilanjutkan beberapa hari atau minggu, yaitu melebihi waktu infus selama operasi dan waktu paruh di plasma, maka akan mempengaruhi organ target yang lain, dan tidak hanya *voltage-gated sodium channels*, hal ini menunjukkan pencegahan terhadap hipersensitivitas sistem saraf sentral dan perifer atau keduanya.<sup>33</sup>

Selain mempengaruhi *voltage-gated sodium channels* (Nav), lidokain mempengaruhi *G protein-coupled receptors* (GPCR), reseptor NMDA (N-methyl-D-aspartat), saluran kalium dan kalsium, mengganggu konduksi impuls eksitatorik pada serabut A-delta dan serabut C, nyeri viseral, sensitisasi sentral, dan respon imun. Tampaknya lidokain menyebabkan blokade langsung reseptor NMDA dengan menghambat protein kinase C (PKC), sehingga mencegah hiperalgesia pascabedah dan toleransi opioid.<sup>33</sup>

Lidokain menghambat, melalui GPCR dengan beberapa proses inflamasi, seperti sensitisasi neutrofil dan degranulasi lisosomal, produksi radikal bebas, dan sekresi sitokin oleh makrofag dan sel glial. Meskipun lidokain, memiliki afinitas yang kurang terhadap *voltage-gated potassium and calcium channels*, tapi masih berpengaruh. Biasanya, lidokain memblokir saluran ion yang terbuka, mirip dengan keadaan pada saluran natrium. Penghambatan saluran kalsium di ujung saraf presinaptik, mempengaruhi secara signifikan propagasi impuls nyeri. Telah dihipotesiskan bahwa lidokain mengurangi sitokin yang diinduksi oleh kerusakan

sel dengan menggunakan adenosine triphosphate (ATP) mitokondria yang tergantung saluran kalium.<sup>33</sup>



Gambar 6. Mekanisme kerja lidokain.

Dikutip dari: Gerbershagen HJ, Aduckathil S, Wijck AJM, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery. *Anesthesiology*. 2013;118(4):934-44.

#### II.4.1.4. Fentanyl

Fentanil adalah opioid agonis sintetik derivat fenilpiperidin yang secara struktural berkaitan dengan meperidin. Fentanil merupakan modifikasi sederhana dari struktur fenilpiperidine. Sebagai analgesik, fentanil memiliki efek 75 hingga 125 kali lebih poten daripada morfin. Fentanil pertama kali disintesis oleh Janssen Pharmaceutica pada tahun 1960. Fentanil bekerja sebagai agonis dari reseptor  $\mu 1$  dan  $\mu 2$  di seluruh sistem saraf pusat dan jaringan lainnya.<sup>35,36</sup>

##### 1. Farmakokinetik

Fentanil memiliki nilai pKa 8,4 dibandingkan dengan pH normal manusia dan bentuk aktif yang tidak terionisasi 8,5%. Fentanil lebih larut lemak dan memiliki ikatan protein yang besar yaitu 90% dibandingkan meperidin, sehingga onsetnya lebih cepat daripada meperidin  $\pm$  3-5 menit. Fentanil memiliki potensi 100 kali morfin, durasi kerja 20-60 menit setelah pemberian dosis tunggal intravena. Fentanil dosis tunggal intravena memiliki onset yang lebih cepat dan durasi kerja yang lebih singkat dari morfin oleh karena sifat lipofilik dari fentanil sehingga dapat melewati sawar darah otak dengan mudah. Sebaliknya, durasi singkat fentanil disebabkan oleh redistribusi cepat pada jaringan-jaringan inaktif

seperti lemak dan otot skelet. Paru-paru merupakan salah satu tempat penyimpanan dengan estimasi 75% dari dosis awal fentanil.<sup>37</sup>

Dosis tunggal fentanil yang diberikan intravena memiliki onset yang cepat (1-2 menit) dan durasi yang lebih singkat (1-1,5 jam) dibandingkan dengan morfin. Terdapat perbedaan waktu dimana kadar puncak fentanil dalam plasma berbeda dengan efek puncak memperlambat gelombang EEG yang disebut *effect-site equilibration time* antara otak dan darah, yang berkisar 6,4 menit. Potensi yang lebih besar dan onset yang cepat disebabkan oleh kelarutan fentanil dalam lemak yang lebih besar daripada morfin. Durasi yang singkat menggambarkan kecepatannya mengalami redistribusi ke dalam otot dan lemak. Paru juga merupakan gudang inaktivasi yang besar, dimana 75% fentanil yang diberikan mengalami uptake di paru. Pemberian fentanil secara kontinyu atau berulang, dapat meningkatkan kejenuhan dalam jaringan inaktif ini. Hasilnya, konsentrasi plasma fentanil tidak menurun dengan cepat, durasi analgesia, dan depresi ventilasinya juga akan mengalami pemanjangan.<sup>38</sup>

## **2. Metabolisme**

Fentanil merupakan opioid sintetik poten yang sangat larut dalam lemak, di mana mempengaruhi kecepatan onset dan durasinya yang pendek. Setelah pemberian intravena, fentanil secara cepat didistribusikan ke otak, jantung dan jaringan yang memiliki perfusi tinggi. Konsentrasi plasma fentanil akan banyak menurun secara lambat selama fase terminal. Fentanil mengalami biotransformasi di hepar oleh *N-dealkylation* dan *hydroxilation* menjadi metabolit inaktif, utamanya norfentanil dan beberapa produk hidroksilasi seperti *hidroxypropionil-fentanil* dan *hidroxypropionil-norfentanil* dan dikatalisasi oleh sistem enzim P450 *cytochrome*. Fentanil diekskresikan melalui ginjal dan dapat dideteksi di urine 72 jam setelah diinjeksi dosis tunggal. Hanya 6% hingga 8% disekresikan di urine tanpa mengalami perubahan. Bersihan hepatic fentanil sangat tinggi, dan lebih dari 60% mengalami pembersihan satu kali. Volume distribusi yang luas, berarti bahwa kebanyakan obat berada di ekstrasvaskuler dan tidak mengalami biotransformasi. *Norfentanil* disekresi oleh ginjal dan dapat ditemukan dalam urin selama 48-72 jam setelah pemberian dosis tunggal intravena.<sup>38,39</sup>

Fentanil memiliki durasi kerja yang singkat, namun memiliki waktu paruh eliminasi yang lebih lama dibanding morfin, karena fentanil memiliki volume distribusi (Vd) lebih besar daripada morfin, karena fentanil lebih larut dalam lemak. Setelah bolus intravena, fentanil dengan cepat memasuki jaringan. Lebih dari 80% fentanil meninggalkan plasma dan masuk ke jaringan dalam waktu kurang dari 5 menit. Konsentrasi plasma fentanil dipertahankan dengan reuptake dari jaringan inaktif. Waktu paruh eliminasi yang memanjang pada orang tua adalah karena penurunan klirens opioid. Perubahan ini berhubungan dengan penurunan aliran darah hepar, aktivitas enzim mikrosomal dan produksi albumin, karena fentanil sangat berikatan dengan protein, maka fentanil yang diberikan pada orang tua memiliki durasi yang lebih lama dibandingkan dengan orang muda.<sup>37,38</sup>

### **3.Farmakodinamik**

Sistem saraf pusat mempengaruhi fungsi seluruh tubuh sehingga efek farmakodinamik dari agonis opioid reseptor  $\mu$ - dapat diamati pada berbagai sistem organ. Bergantung pada keadaan dan tujuan klinis dari terapi, beberapa efek yang luas ini dapat dilihat sebagai sebuah terapi atau komplikasi.<sup>36</sup> Pada sistem saraf pusat, fentanil memiliki sedikit efek sedasi dibandingkan dengan meperidin dan morfin. Efek sedasi dapat lebih jelas terlihat dan dapat terjadi hipnosis pada penggunaan dosis tinggi. Dosis opioid yang cukup membuat apnea dan analgesia tidak dapat diandalkan untuk memproduksi ketidaksadaran pada individu sehat. Penggunaan opioid tunggal untuk mendapatkan hipnosis dan analgesia memiliki banyak kasus terjadinya kesadaran intraoperasi.<sup>39</sup>

Pada mata, memberikan gambaran miosis sebagai hasil dari stimulasi pusat *Edinger Westphal* dari nervus okulomotor. Pupil *pinpoint* merupakan tanda patognomonik dari overdosis opioid. Konstriksi pupil dapat maksimal setelah pemberian dosis yang relatif kecil dari opioid, sehingga tidak berguna menilai tingkatan efek dari opioid.<sup>35,39</sup> Fentanil merupakan opioid yang kuat menekan fungsi pernapasan dan menyebabkan penurunan frekuensi napas dan volume tidal paru-paru serta menurunkan respon tubuh terhadap peningkatan kadar CO<sub>2</sub> dalam

darah (*hipercarbia*). Fentanil memiliki sedikit efek pelepasan histamin sehingga penggunaannya pada pasien asma lebih aman jika dibandingkan dengan morfin.<sup>39</sup>

Kekakuan otot dinding dada dapat terjadi (*wooden chest phenomenon*) setelah pemberian intravena, hal ini dapat menyebabkan terganggunya complians paru dan membatasi ventilasi mekanik.<sup>39</sup> Pada sistem kardiovaskular, meskipun diberikan dalam dosis yang besar, fentanil tidak akan merangsang pelepasan histamin sehingga tidak akan terjadi dilatasi pembuluh darah vena yang mengakibatkan hipotensi. Namun demikian, kontrol perubahan tekanan darah perlu dilakukan pada pasien neonatus yang diberikan fentanil oleh karena *cardiac output*-nya bergantung pada denyut jantung. Reaksi alergi jarang terjadi akibat pemberian obat ini. Pemberian fentanil dapat menyebabkan penurunan laju jantung (*bradikardi*) dikarenakan perangsangan pada saraf vagus. Fentanil dapat menumpulkan respon simpatis pada prosedur laringoskopi dan intubasi.<sup>35</sup>

Pada saluran pencernaan, fentanil dapat menghambat peristaltik usus (*opioid bowel dysfunction*), memperlambat pengosongan lambung, dan meningkatkan tonus antral. Efek ini dapat menghambat absorpsi dari obat oral yang diberikan secara bersamaan. Makanan tidak lewat ke jejunum untuk beberapa jam, sehingga pasien yang akan dioperasi yang diberikan opioid preoperatif memiliki resiko aspirasi.<sup>35,39</sup>

Pada sistem bilier, opioid menyebabkan kontraksi dari otot polos pada kantung empedu dan spasme dari spingter Oddi, dan pada beberapa individu, dapat mencetuskan kolik bilier. Seperti halnya pada traktus urinarius, opioid meningkatkan kontraksi ureter dan menurunkan kontraksi otot *detrusor* sebagai respon pada distensi kandung kemih dan meningkatkan tonus spingter urinarius melalui mekanisme sentral dan perifer.<sup>37</sup>

Fentanil secara klinis diberikan dalam rentang dosis yang lebar. Fentanil dosis rendah 1-2 µg/kg intravena diberikan untuk suplemen analgesia. Dosis 2-20 µg/kg intravena diberikan untuk adjuvan anestesi inhalasi dengan tujuan menumpulkan respon sirkulasi dalam laringoskopi untuk intubasi, atau perubahan tingkat stimulasi bedah. Fentanil dosis 1,5-3 µg/kg intravena yang diberikan 5 menit sebelum induksi akan mengurangi dosis inhalasi isofluran atau desfluran

dengan N<sub>2</sub>O 60% untuk memblokir respon simpatis terhadap stimulasi bedah. Dosis besar, sekitar 50-150 µg/kg intravena, digunakan untuk dosis tunggal sebagai agen utama anestesia. Keuntungannya adalah minimal efek depresi miocardial, tidak adanya pelepasan histamin, dan penekanan respon stres terhadap pembedahan. Kerugiannya antara lain kegagalan mencegah respon simpatis terhadap stimulasi bedah yang menyakitkan, terutama pada pasien dengan fungsi jantung yang baik, kemungkinan pasien bangun, dan depresi napas pasca bedah.<sup>37,38</sup>

## **II.5. INTERLEUKIN-6**

Sitokin adalah polipeptida atau glikoprotein dengan besar molekul 8-30 kDa. Sitokin diproduksi oleh beberapa sel pada daerah inflamasi atau trauma, sel imun melalui aktivasi protein-kinase. Berbeda dengan hormon, sitokin tidak disimpan sebagai molekul. Sel yang berbeda dapat menghasilkan sitokin yang sama, namun satu macam sitokin dapat memberikan pengaruh terhadap beberapa macam sel yang berbeda, atau yang disebut pleiotropi. Sitokin berperan dalam aktivitas diferensiasi, proliferasi dan kelangsungan hidup sel imun termasuk regulasi produksi dan aktifitas sitokin lain, contoh pada respon proinflamasi dan anti-inflamasi. Sitokin inflamasi termasuk didalamnya IL-1, 2, 6, 7, dan TNF. Sitokin anti-inflamasi termasuk IL-2, IL-10, IL-13, dan TGFβ.<sup>40,41</sup>

Interleukin-6 disekresi oleh banyak sel yaitu makrofag, monosit, eosinofil, hepatosit, dan sel glia. Produksinya dapat diinduksi oleh TNFα dan IL-1. Interleukin-6 merupakan salah satu sitokin yang muncul dini dan merupakan mediator induksi dan kontrol pada sintesis protein fase akut yang dilepaskan oleh hepatosit selama stimuli nyeri seperti trauma, infeksi, bedah, luka bakar. Setelah terjadi trauma, konsentrasi IL-6 dalam plasma dapat dideteksi dalam 60 menit dan puncaknya antara 4-6 jam, dan dapat bertahan hingga 10 hari.<sup>40</sup> Interleukin-6 ini merupakan penanda yang paling sesuai dengan derajat kerusakan jaringan, semakin lama kadar IL-6 dalam plasma semakin besar morbiditas pascabedah.<sup>6</sup> *C-reactive protein* (CRP) dihasilkan di hati sebagai respon terhadap IL-6. Perbandingan IL-6 antara pembedahan histerektomi abdominal yang lebih tinggi



dari pada kadar IL-6 laparaskopi histerektomi menunjukkan adanya hubungan antara kadar IL-6 dengan luasnya kerusakan jaringan dan inflamasi.<sup>40,41</sup>

Nyeri dan sistem imun saling mempengaruhi, menjadikannya sulit untuk menentukan apakah dengan memotong jalur nyeri akan mengurangi produksi sitokin inflamasi atau kebalikannya. Pada pendapat tradisional nyeri disebabkan oleh semata-mata adanya migrasi dari leukosit sehubungan dengan mediator inflamasi yang diproduksi. Pendapat terbaru saat ini bahwa respon nyeri inflamasi tidak semata-mata terbatas hanya akibat migrasi leukosit. Diyakini bahwa sitokin proinflamasi berperan pada proses nosisepsi yang bermula pada imun, neural dan sel glia (mikroglia dan astrosit) yang berada di perifer dan sentral sistem saraf, dan sitokin ini dapat menjadi pemicu efek jangka panjang dan jangka pendek yaitu hipereksitabilitas dan perubahan ekspresi fenotip nosiseptor, abnormal dari proses sinyal nosisepsi, hal tersebut disebabkan secara langsung oleh sitokin atau mediator yang terbentuk akibat sitokin itu sendiri.<sup>40,41</sup>

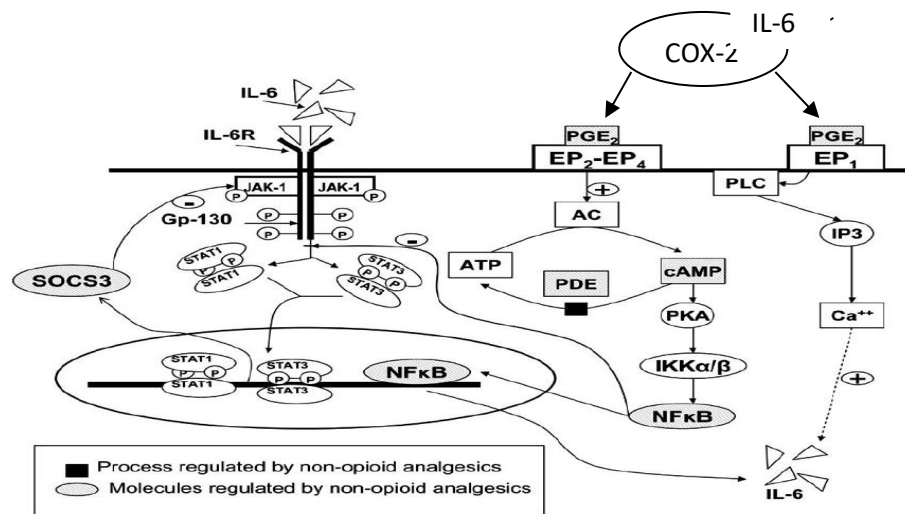
Beberapa temuan mendukung adanya kemungkinan bahwa IL-6 mempunyai efek modulasi pada nosisepsi dan nyeri pada manusia. Cedera pada jaringan yang disebabkan oleh trauma atau pembedahan menimbulkan nyeri yang timbul segera dan terlokalisasi. Nyeri ini berlanjut setelah cedera awal, mengimplikasikan bahwa dihasilkan zat yang memperpanjang nyeri. IL-6 dihasilkan dengan jumlah yang cukup berarti pada lokasi luka bedah. IL-6 memasuki sirkulasi sistemik, dimana konsentrasinya berhubungan dengan tingkat beratnya pembedahan, dan karenanya, berhubungan dengan beratnya cedera jaringan. Pada 24 sampai 36 jam setelah pembedahan, kadar IL-6 dalam plasma mencapai nilai preoperatif, karena produksinya berkurang.<sup>40,41</sup>

Jalur saraf sensorik pertama maupun kedua mampu merubah fungsi, struktur dan kimia sebagai respon dari perubahan lingkungan. Perubahan ini dapat terjadi pada proses transduksi, konduksi dan transmisi dari suatu neuron. Plastisitas saraf merupakan suatu hasil dari perubahan fungsi protein yang terjadi pada saat transkripsi yang terjadi di inti sel, dan post translasi pada sitoplasma. Setelah sitokin berikatan dengan reseptor membran yang spesifik maka akan muncul suatu kaskade fosforilasi yang berperan pada perubahan genetik.<sup>42</sup>

Kenyataan saat ini adalah masih sangat sedikit yang diketahui tentang regulasi ekspresi interleukin-6 terhadap neuron. IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  dan beberapa faktor yang belum diketahui dihasilkan dari sel mast dilaporkan dapat menstimulasi sintesis IL-6 di kortikal dan saraf sensorik. Prostaglandin juga dapat memicu sintesis IL-6 di beberapa jaringan. Induksi sintesis IL-6 pada DRG dari neuron yang mengalami trauma lebih dipicu oleh daerah yang trauma.<sup>40,43</sup>

Interleukin-6 mempengaruhi produksi COX dan produksi prostaglandin, dengan cara langsung dan via IL-1. Diduga IL-6 juga dapat menyebabkan induksi proliferasi microglia. Pada banyak penelitian *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan adanya indikasi IL-6 pada jalur nosisepsi. Pada percobaan menggunakan tikus di temukan bahwa pemberian IL-6 intraperitoneal dan peningkatan IL-6 pada sistemik tidak ada hubungannya terhadap nyeri, namun pada beberapa penelitian lainnya menunjukkan bukti yang sebaliknya bahwa peningkatan IL-6 juga memiliki efek hiperalgesia. Sementara IL-6 pada dorsal root ganglion (DRG) juga berperan pada nyeri neuropatik pada penelitian binatang.<sup>40,41</sup>

Pemberian IL-6 pada intratekal atau intracerebroventrikular 10 ng dalam 10 $\mu$ L pada tikus menyebabkan alodinia terhadap stimulus sentuhan. Penemuan ini menunjukkan bahwa IL-6 dapat menginduksi nyeri secara langsung. Interleukin-6 secara langsung dapat menginduksi aktivasi sel glia pada saraf pusat.<sup>40,41</sup> Regulasi efek PGE2 terhadap sintesis IL-6 telah dilaporkan oleh beberapa penelitian terutama pada *in vitro* dan *in vivo*. Diduga bahwa PGE2 menginduksi produksi dari IL-6 melalui subtype reseptor prostaglandin yaitu EP yang akan mengaktifkan NF- $\kappa$  $\beta$  (Gambar 2). Produksi IL-6 dipengaruhi oleh reseptor agonis PG, dengan menstimulasi EP maka akan terjadi induksi peningkatan IL-6, PGE2 menstimulasi sintesis IL-6 dengan memobilisasi Ca dari ekstrasel ke intrasel melalui EP1 sementara reseptor EP2 dan EP4 adalah reseptor G-protein-coupled yang dapat mengaktifasi kadar cAMP selanjutnya akan mengaktifasi NF- $\kappa$  $\beta$  dan akan meningkatkan sintesis IL-6. Beberapa obat yang telah digunakan untuk penghambatan produksi IL-6 diantaranya indometasin yang dapat menurunkan IL-6 dalam 18 jam pascatrauma.<sup>40,43</sup>

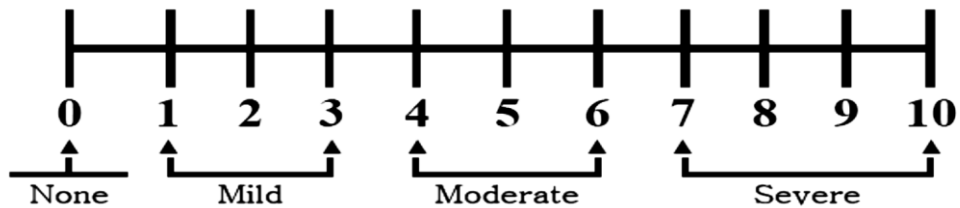


**Gambar 4.** Hipotesis regulasi jalur IL-6

Dikutip dari Hamza, M & Dionne, RA. 2009. Mechanisms of non-opioid analgesics beyond cyclooxygenase enzyme inhibition. *Curr Mol Pharm*, 2, 1-14

## II.6. NUMERIC RATING SCALE (NRS)

Skor nyeri sering digunakan untuk menilai adekuasi analgesia pada kajian penelitian. Berdasarkan perubahan pada skor nyeri atau skor nyeri akhir, seorang peneliti dapat menentukan bahwa suatu medikasi atau penanganan dengan analgetik lebih superior dibandingkan dengan yang lain. *Numeric rating scale* (NRS) adalah salah satu contoh skala nyeri yang digunakan pada kajian penelitian. NRS diberikan dengan menanyakan perkiraan intensitas nyeri kepada pasien secara verbal pada skala 0 sampai 10, dengan angka 0 menunjukkan nyeri tidak dirasakan dan 10 menunjukkan nyeri paling berat yang dibayangkan. (Gambar 5). Pada uji klinis dari pasien dengan arthritis rheumatoid atau kanker, menunjukkan bahwa penilaian nyeri dengan NRS adalah realistis, mudah bagi pasien untuk dimengerti, dan mudah bagi peneliti untuk menilai. Dibandingkan dengan *Visual Analog Scale* (VAS), NRS memiliki keuntungan secara klinis sehubungan dengan validitas dan kesederhanaan, dimana VAS membutuhkan peralatan khusus dan ketepatan dalam pengukuran. Sementara itu hasil pengukuran tidak menunjukkan kemaknaan secara klinis.<sup>44</sup>



**Gambar 8.** *Numeric Rating Scale*

Dikutip dari Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EKB, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth.* 2008;101(1): p.17-24

Digunakan pada dewasa dan anak-anak (>9 tahun) pada semua kondisi dimana pasien yang dirawat mampu menggunakan angka dalam menilai intensitas nyeri.<sup>44</sup>

1. Pasien diajukan pertanyaan berikut:
  - a. Angka berapa yang akan anda berikan untuk menilai nyeri anda sekarang?
  - b. Angka berapa pada skala diantara 0 sampai 10 yang akan anda berikan?
  - c. Pada angka berapa nyeri tersebut berada pada kondisi yang dapat anda terima?
2. Jika penjelasan pada poin pertama tidak cukup untuk pasien, umumnya sangat membantu untuk lebih jauh menjelaskan atau mengajukan konsep *NRS* dengan urutan sebagai berikut:
  - a. 0 = Tidak nyeri
  - b. 1 – 3 = Nyeri ringan
  - c. 4 – 6 = Nyeri sedang
  - d. 7 – 10 = Nyeri berat
3. Tim yang bersifat interdisipliner dengan bekerja sama dengan pasien/keluarga (jika dibutuhkan), dapat menentukan intervensi yang sesuai sebagai respon dari hasil penilaian dengan *NRS*.<sup>44</sup>

## **II.7. PATIENT-CONTROLLED ANALGESIA (PCA)**

*Patient-Controlled Analgesia (PCA)* pada umumnya diartikan sebagai pemberian opioid sesuai dengan kebutuhan, intermiten, intravena dibawah kontrol pasien (dengan atau tanpa infus kontinu/*background infusion*). Teknik ini didasarkan pada penggunaan dari mikroprosesor canggih yang dikendalikan infus

*pump* yang memberikan dosis opioid terprogram ketika pasien menekan tombol permintaan. Beberapa analgetik diberikan dengan berbagai rute pemberian (yaitu, subkutan, intravena, epidural, kateter saraf perifer, atau transdermal) dapat dipertimbangkan dengan menggunakan *PCA* sesuai dengan kebutuhan pasien. Konsentrasi terkecil yang dapat meredakan nyeri disebut dengan “*minimum effective analgesic concentration: (MEAC)* yang menandai perbedaan antara nyeri berat dan analgesia. Konsentrasi diskrit memberikan dosis analgesia yang bervariasi antara individu, oleh karena variabilitas farmakodinamik dalam respon terhadap opioid sehingga terdapat kebutuhan dosis yang berbeda-beda pada tiap individu. Dua prasyarat untuk analgesia opioid yang efektif: 1) dosis sesuai individu dan dititrasi sesuai dengan respon nyeri sampai mencapai *MEAC* dan memberikan analgesia, dan 2) mempertahankan konsentrasi plasma yang konstan dari opioid.<sup>45</sup>

*PCA* memiliki beberapa cara pemberian. Ada 2 cara pemberian yang paling umum yaitu *demand dosing* (ukuran dosis yang tetap yang dikelola sendiri secara intermiten) dan infus kontinu ditambah dengan *demand dosing* (infus kontinu/*background infusion* yang konstan yang diberikan sebagai tambahan *demand dosing* pasien). Untuk semua *PCA*, terdapat beberapa variabel dasar sebagai berikut: dosis *loading* inisial, interval *lockout*, *background infusion rate*, batas 1 jam dan 4 jam. Dosis *loading* inisial dapat digunakan oleh perawat di *post anesthesia care unit (PACU)* untuk titrasi opioid ke *MEAC* atau oleh perawat pascabedah untuk memberikan “*breakthrough dose*”. *Demand dose* (kadangkali disebut dosis inkremental atau dosis *PCA*) adalah kuantitas dosis analgetik yang diberikan kepada pasien pada aktivasi tombol permintaan. Untuk mencegah overdosis karena permintaan yang terus-menerus, semua perangkat *PCA* menggunakan interval *lockout*, yang merupakan lamanya waktu setelah dosis permintaan pasien diberikan, selama itu perangkat tidak akan memberikan dosis permintaan yang lain (bahkan jika pasien menekan tombol permintaan). *Background infusion* atau infus kontinu adalah kecepatan infus konstan yang diberikan terlepas dari apakah pasien mengaktifkan dosis permintaan atau tidak. Beberapa perangkat memasukkan batas 1 jam dan atau 4 jam, dengan maksud

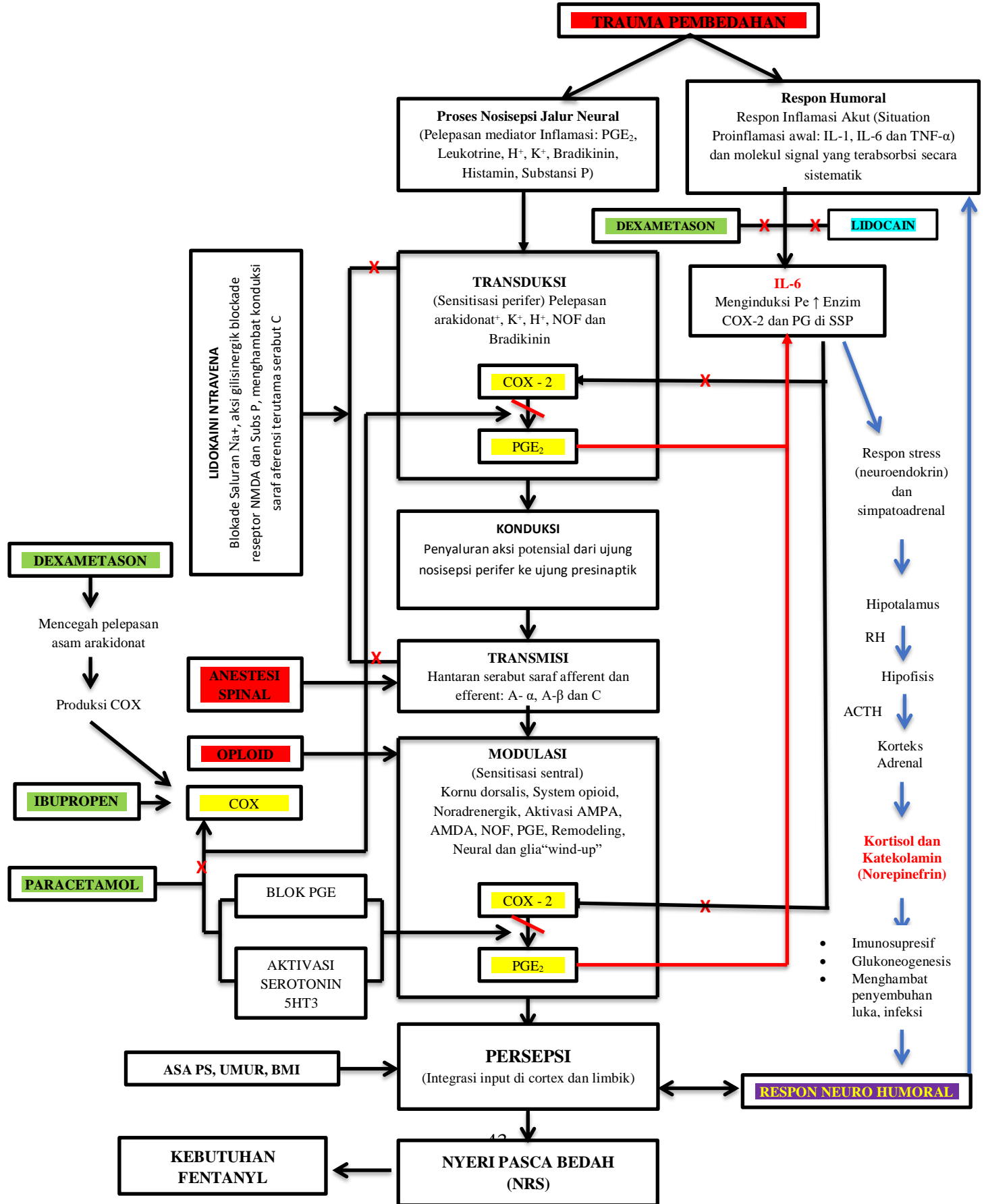
pemrograman perangkat untuk membatasi supaya tidak lebih melebihi interval 1 jam atau 4 jam untuk mengurangi dosis kumulatif total dari aktivasi tombol permintaan yang berhasil diberikan pada akhir dari interval *lockout*.<sup>45</sup>

Tabel 3. Rejimen *IV-Patient Controlled Analgesia* secara umum untuk opioid. Dikutip dari: Grass.<sup>46</sup>

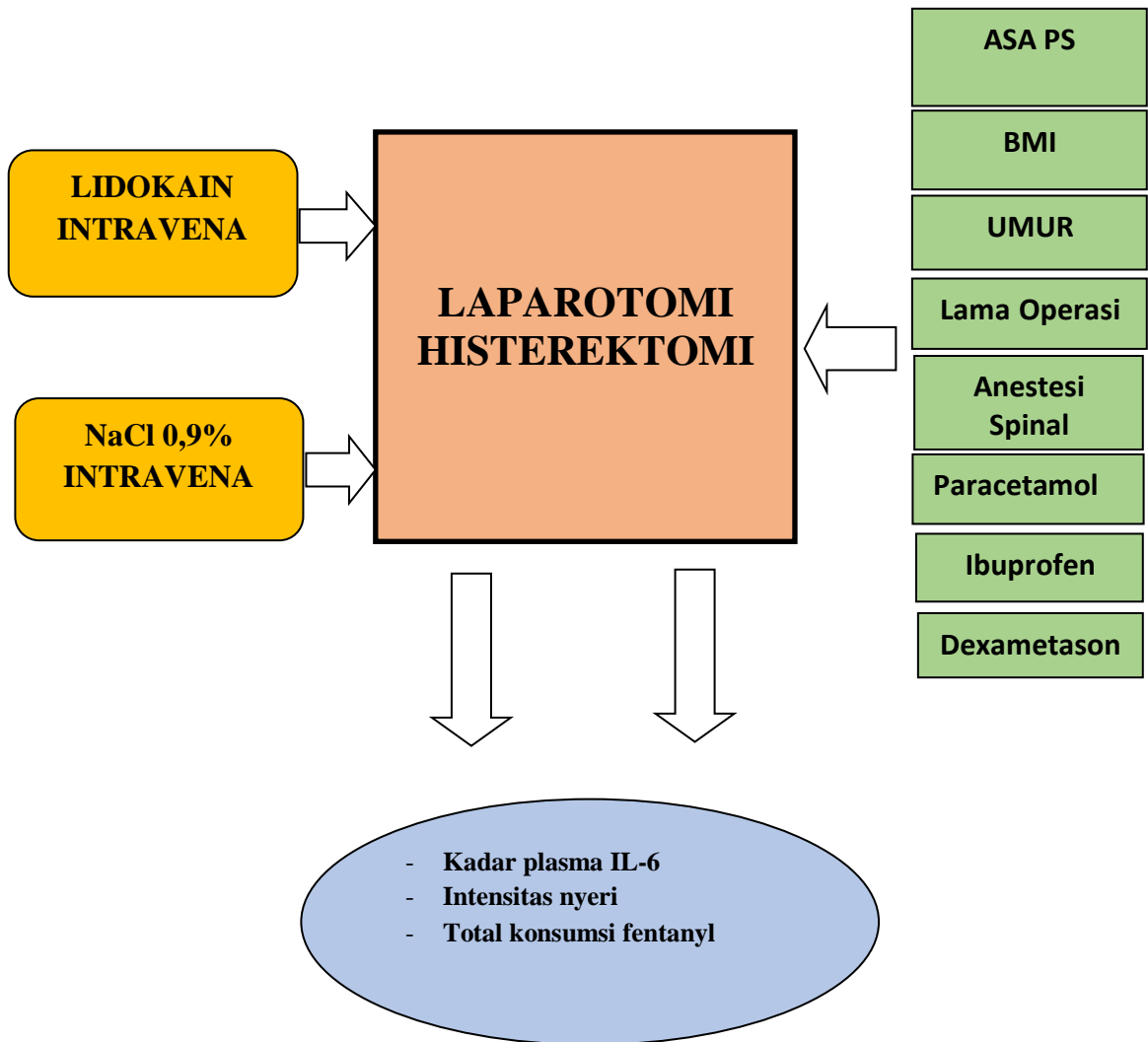
Opioid	Demand dose	Lockout (min)	Continuous basal*
Morphine	1–2 mg	6–10	0–2 mg/h
Hydromorphone	0.2–0.4 mg	6–10	0–0.4 mg/h
Fentanyl	20–50 $\mu$ g	5–10	0–60 $\mu$ g/h
Sufentanil	4–6 $\mu$ g	5–10	0–8 $\mu$ g/h
Meperidine†	10–20 mg	6–10	0–20 mg/h
Tramadol	10–20 mg	6–10	0–20 mg/h

\**Continous basal infusion* tidak direkomendasikan untuk pemrograman awal;

# BAB III KERANGKA TEORI



**BAB IV**  
**KERANGKA KONSEP**



Keterangan:

