

## TESIS

# **PERBANDINGAN ANTARA ANESTESI TANPA OPIOID (ATO) DENGAN ANESTESI BERBASIS OPIOID (ABO) TERHADAP LAMA RAWAT UNIT PERAWATAN PASCAANESTESI, KEJADIAN MUAL DAN MUNTAH, KADAR INTERLEUKIN-6, 10, DAN *TUMOR NECROSIS FACTOR- $\alpha$* PASCABEDAH MASTEKTOMI RADIKAL MODIFIKASI**

*Comparison Between Opioid-Free Anesthesia (OFA) and Opioid-Based Anesthesia (OBA) on Length of Stay in Post Anesthesia Care Units, Incidence of Nausea and Vomiting, Levels of Interleukin-6, 10, and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  After Modified Radical Mastectomy Surgery*

**HARIS WINANDA**

**C135171001**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1  
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**PERBANDINGAN ANTARA ANESTESI TANPA OPIOID (ATO)  
DENGAN ANESTESI BERBASIS OPIOID (ABO) TERHADAP LAMA  
RAWAT UNIT PERAWATAN PASCAANESTESI, KEJADIAN MUAL  
DAN MUNTAH, KADAR INTERLEUKIN-6, 10, DAN *TUMOR NECROSIS*  
*FACTOR- $\alpha$*  PASCABEDAH MASTEKTOMI RADIKAL MODIFIKASI**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi  
Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan Oleh:

**HARIS WINANDA**

Kepada:

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1  
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

## LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

**PERBANDINGAN ANTARA ANESTESI TANPA OPIOID (ATO) DENGAN ANESTESI BERBASIS OPIOID (ABO) TERHADAP LAMA RAWAT UNIT PERAWATAN PASCAANESTESI, KEJADIAN MUAL MUNTAH, KADAR INTERLEUKIN-6,-10, DAN TUMOR NECROSIS FACTOR- $\alpha$  PASCABEDAH MASTEKTOMI RADIKAL MODIFIKASI**

Disusun dan diajukan oleh:

**dr. Haris Winanda**  
Nomor Pokok : C135171001

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

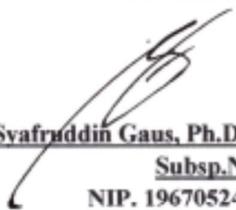
Pada tanggal 13 Juni 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

  
dr. Syafruddin Gaus, Ph.D, Sp.An-TI, Subsp.MN(K),

  
dr. Alamsyah Ambo Ala Husain, Sp.An-TI,

Subsp.N.An(K)

Subsp.MN(K)

NIP. 19670524 199503 1 001

NIP. 19680927 200012 1 003

Ketua Program Studi  
Anestesiologi dan Terapi Intensif  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

  
Dr. dr. Haizah Nurdin, M.Kes, Sp.An-TI,

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

Subsp.TI(K)

Sp.GK

NIP. 19810411 201404 2 001

NIP. 19680530 199603 2 001



## PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Haris Winanda

NIM : C135171001

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya 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, 3 Oktober 2023

Yang membuat pernyataan

A handwritten signature in black ink is written over a red and white postage stamp. The stamp features the Garuda Pancasila logo and the text 'METERA KEPOROSATAN 10000'. The signature is stylized and overlaps the stamp.

Haris Winanda

## KATA PENGANTAR

Puji Syukur kami panjatkan kehadiran Allah Subhanawataa'la, yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan judul **“Perbandingan Antara Anestesi Tanpa Opioid (ATO) Dengan Anestesi Berbasis Opioid (ABO) Terhadap Lama Rawat Unit Perawatan Pascaanestesi, Kejadian Mual Dan Muntah, Kadar Interleukin-6, 10, Dan *Tumor Necrosis Factor-α* Pascabedah Mastektomi Radikal Modifikasi”**.

Selama melakukan penelitian, banyak kendala yang peneliti hadapi. Namun berkat rahmat Allah Subhanawataa'la dan dukungan doa, bimbingan, dari segala pihak akhirnya hasil penelitian ini dapat diselesaikan.

Peneliti ingin mengucapkan terimakasih banyak kepada :

1. Prof.Dr.dr. Jamaluddin Jompa, M.Si, selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar
2. Ibu Prof. Dr.dr. Haerani 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. Bapak Dr.dr. A.M. Takdir Musba,Sp.An-TI, Subsp.MN(K), selaku kepala TKPPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
5. Ibu Dr.dr. Haizah Nurdin, Sp.An-TI, Subsp. TI(K), selaku kepala program studi Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
6. Bapak dr. Andi Adil, Sp.An,M.Kes, Subsp.An.KV(K), selaku sekretaris program studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
7. Bapak dr. Abdul Wahab, Sp.An, selaku pembimbing akademik peneliti.
8. Bapak dr. Syafruddin Gaus, Ph.D, Sp.An-TI, MN(K), N.An(K), selaku pembimbing I; Bapak dr. Alamsyah Ambo Ala Husain, Sp.An-TI, Subsp.MN(K), selaku pembimbing II; Bapak dr. Firdaus Hamid, Ph.D,

Sp.MK, selaku pembimbing III, atas waktu dan bimbingannya selama penyusunan proposal penelitian hingga hasil penelitian.

9. Bapak Prof. Dr.dr. Syafri K. Arif, Sp.An,Subps. TI(K), Subsp. An.KV(K), selaku penguji I; Bapak Dr.dr. Andi Salahuddin, Sp.An-TI, KAR, selaku penguji II; Bapak dr.Andi Adil, Sp.An-TI, Subsp.An.KV(K), selaku penguji III; atas masukan yang menjadikan hasil penelitian ini dapat menjadi lebih baik.
10. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan direktur RSP Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan bagi peneliti untuk menggunakan fasilitas dalam melaksanakan penelitian ini.
11. Seluruh keluarga, abah, mama, ading, yang telah memberikan semua dukungan selama pendidikan.
12. 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 sanat peneliti harapkan untuk penyempurnaan penulisan selanjutnya. Peneliti berharap penelitian ini dapat bermanfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan di bidang anestesiologi dan ilmu kedokteran secara luas.

Makassar, 3 Oktober 2023

Haris Winanda

## ABSTRAK

HARIS WINANDA *Perbandingan Antara Anestesi Tanpa Opioid (ATO) Dengan Anestesi Berbasis Opioid (ABO) Terhadap Lama Rawat Unit Perawatan Pascaanestesi, Kejadian Mual Dan Muntah, Kadar Interleukin-6, 10, Dan Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Pascabedah Mastektomi Radikal Modifikasi* (dibimbing oleh Syafruddin Gaus dan Alamsyah Ambo Ala Husain)

Pembedahan merupakan salah satu modalitas terapi utama pada tumor payudara. Dibandingkan dengan teknik hemat opioid dengan anestesi regional, anestesi umum (termasuk opioid) dikaitkan dengan peningkatan risiko rekurensi kanker setelah pembedahan. Anestesi tanpa opioid (ATO) dapat menghasilkan pulih sadar yang cepat, sedasi pascabedah yang minimal dan ambulasi dini, yang sekarang mulai diminati sebagai strategi potensial dalam mengurangi penggunaan opioid pada perioperatif. Penelitian ini bertujuan membandingkan ATO dengan anestesi berbasis opioid (ABO) pada pembedahan mastektomi radikal modifikasi (MRM) dan efeknya terhadap lama perawatan di unit perawatan pascaanestesi (UPPA), kejadian mual dan muntah pascabedah (MMPB), dan penanda inflamasi (IL-6, TNF- $\alpha$ ) dan antiinflamasi (IL-10). Penelitian ini menggunakan desain penelitian uji acak tersamar tunggal. Sampel penelitian adalah pasien yang menjalani prosedur pembedahan MRM elektif di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring pendidikan. Sampel penelitian dibagi menjadi kelompok ABO dan kelompok ATO. Kadar IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  (T0) diukur 1 jam sebelum pembedahan. Setelah operasi selesai pasien dipindahkan ke PACU dan dicatat lama rawat dan kejadian mual dan muntah hingga 2 jam pascabedah. Kadar IL-6, IL-10, dan TNF- $\alpha$  diukur kembali pada 2 jam pascabedah (T1). Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna lama perawatan di UPPA pada kedua kelompok ( $p=0,184$ ). Terdapat perbedaan bermakna pada kejadian mual dan muntah pada kedua kelompok ( $p=0,044$  dan  $p=0,02$ ). Pada 2 jam pascabedah, kadar IL-6 pada kelompok ATO lebih rendah dibandingkan kelompok ABO ( $p=0,046$ ). Kadar IL-10 dan TNF- $\alpha$  1 jam prabedah dan 2 jam pascabedah pada kedua kelompok tidak mengalami perubahan yang bermakna. Perubahan kadar IL-6 pada kedua kelompok terdapat perbedaan bermakna, ( $p<0,001$ ). Perubahan kadar IL-10 serta TNF- $\alpha$  tidak berbeda bermakna antar kedua kelompok ( $p=0,587$  dan  $p=0,539$ ). Kejadian MMPB pada kelompok ATO lebih rendah dibandingkan dengan kelompok ABO. Kadar IL-6 pascabedah pada kelompok ATO lebih rendah dibandingkan kelompok ABO.

Kata kunci: analgesia multimodal; interleukin; mastektomi; opioid

## ABSTRACT

HARIS WINANDA *Comparison Between Opioid-Free Anesthesia (OFA) And Opioid-Based Anesthesia (Oba) On Length Of Stay In Post Anesthesia Care Units, Incidence Of Nausea And Vomiting, Levels Of Interleukin-6, 10, And Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  After Modified Radical Mastectomy Surgery ( supervised By Syafruddin Gaus and Alamsyah Ambo Ala Husain )*

Surgery is one of the main therapeutic modalities for breast tumors. Compared with opioid-sparing techniques with regional anesthesia, general anesthesia (including opioids) is associated with an increased risk of cancer recurrence after surgery. Opioid-free anesthesia (OFA) can produce rapid recovery, minimal postoperative sedation and early ambulation, which is now gaining interest as a potential strategy to reduce perioperative opioid use. The aim of this research is to compare OFA with opioid-based anesthesia (OBA) in modified radical mastectomy (MRM) surgery and its effect on length of stay at post anesthesia care units (PACU), incidence of postoperative nausea and vomiting (PONV), and markers of inflammation (IL-6, TNF- $\alpha$ ) and anti-inflammation (IL -10). This study used a single randomized trial design. The research sample was patients who underwent elective MRM surgical procedures at dr. Wahidin Sudirohusodo and educational network hospitals. The research sample was divided into the OFA group and the OBA group. IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  (T0) levels were measured 1 hour before surgery. After the surgery, the patient was transferred to the PACU. Length of stay and the incidence of nausea and vomiting up to 2 hours postoperatively was then assessed. IL-6, IL-10, and TNF- $\alpha$  levels were measured again 2 hours postoperatively (T1). There was no significant difference in the length of stay at PACU between the two groups ( $p=0.184$ ). There was a significant difference in the incidence of nausea and vomiting between the two groups ( $p=0.044$  and  $p=0.02$ ). At 2 hours postoperatively, IL-6 levels in the OFA group were lower than those in the OBA group ( $p=0.046$ ). There were no changes in IL-10 and TNF- $\alpha$  levels 1 hour preoperatively and 2 hours postoperatively in both groups. There was a significant difference in changes in IL-6 levels between the two groups ( $p<0.001$ ). There were no significant changes in IL-10 and TNF- $\alpha$  levels were not significantly different between the two groups ( $p=0.587$  and  $p=0.539$ ). The incidence of PONV in the OFA group was lower than that in the OBA group. Postoperative IL-6 levels in the OFA group were lower than the ABO group.

**Keyword:** interleukin; mastectomy; multimodal analgesia; opioid

## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
ABSTRAK .....	vii
ABSTRACT .....	viii
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
BAB I .....	1
PENDAHULUAN .....	1
Latar Belakang .....	1
Rumusan Masalah .....	3
Hipotesis .....	3
Tujuan Penelitian .....	3
Manfaat Penelitian .....	4
BAB II .....	5
TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1. Stres respon pembedahan .....	5
2.2. Respon pembedahan terhadap sistem imun .....	7
2.3. Anestesi umum .....	9
2.4. Kanker dan Anestesi .....	10
2.5. Opioid .....	10
2.6. Fentanyl .....	12
2.7. Anestesi Tanpa Opioid ( ATO) .....	15
2.8. Dexmedetomidin .....	17
2.9. Lidokain .....	20
2.10. Lidokain Intravena .....	25
2.11. Magnesium Sulfat .....	27
2.12. Unit Perawatan Pasca Anestesi ( UPPA) .....	29
2.13. Mual Muntah Pascabedah ( MMPB ) .....	31

2.14. IL-6.....	32
2.15. IL-10 .....	33
BAB IV .....	36
KERANGKA KONSEP .....	36
BAB V.....	37
METODE PENELITIAN.....	37
5.1. Desain Penelitian.....	37
5.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	37
5.3. Populasi .....	37
5.3. Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel.....	37
5.4. Perkiraan Besaran Sampel.....	37
5.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	38
5.7. Kriteria Drop Out .....	39
5.8. Ijin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	39
5.9. Metode Kerja .....	39
5.10. Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel .....	40
5.11. Definisi Operasional.....	42
5.12. Kriteria Objektif .....	43
5.13. Pengolahan dan Analisa Data.....	43
5.14. Jadwal Penelitian.....	44
5.15. Alur Penelitian.....	45
5.16. Personalia Penelitian .....	46
BAB VI. ....	47
HASIL PENELITIAN.....	47
BAB VII.....	54
PEMBAHASAN .....	54
7.1. Karakteristik sampel penelitian .....	54
7.2. Lama perawatan UPPA .....	54
7.3. Kejadian Mual Muntah.....	55
7.3. Kadar IL-6 .....	55
7.4. Kadar IL-10 .....	55

7.5. Kadar TNF- $\alpha$ .....	56
BAB VIII.....	57
PENUTUP.....	57
DAFTAR PUSTAKA .....	58

## DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 1. Efek lidokain sesuai dengan konsentrasi dalam plasma. ....	23
Tabel 2. Efek samping toksisitas lidokain. <sup>32</sup> .....	24
Tabel 3. Skor Pemulihan Aldrette Pascaanestesi. ....	30
Tabel 4. Faktor Risiko Mual dan Muntah Pascabedah (MMPB).....	32
Tabel 5. Karakteristik sampel berdasarkan kelompok. ....	47
Tabel 6. Perbandingan lama perawatan di UPPA .....	48
Tabel 7. Perbandingan kejadian mual pada kedua kelompok.....	48
Tabel 8. Perbandingan kejadian muntah pada kedua kelompok. ....	49
Tabel 9. Perbandingan kadar IL-6 pada 1 jam prabedah dan 2 jam pascabedah antara kedua kelompok. ....	50
Tabel 10. Perbandingan kadar IL-10 pada 1 jam prabedah dan 2 jam pascabedah antara kedua kelompok. ....	51
Tabel 11. Perbandingan kadar TNF- $\alpha$ pada 1 jam prabedah dan 2 jam pascabedah antara kedua kelompok. ....	52
Tabel 12. Perubahan kadar IL-6, IL-10 dan TNF- $\alpha$ .....	53

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Respon Stres Pembedahan.....	7
Gambar 2. Respon Immunologis Akibat Pembedahan.....	9
Gambar 3. Kerangka teori penelitian.....	35
Gambar 4. Kerangka konsep penelitian.....	36
Gambar 5. Kadar IL-6 pada kelompok ABO dan ATO pada pemeriksaan 1 jam prabedah dan 2 jam pascabedah.....	49
Gambar 6. Kadar IL-10 pada kelompok ABO dan ATO pada pemeriksaan 1 jam prabedah dan 2 jam pascabedah.....	51
Gambar 7. Kadar TNF- $\alpha$ pada kelompok ABO dan ATO pada pemeriksaan 1 jam prabedah dan 2 jam pascabedah.....	52

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.2 Latar Belakang

Opioid merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari periode perioperatif karena efektivitasnya dalam menurunkan kebutuhan obat hipnotik dan memberikan analgesia yang adekuat, menghambat stimulus nosiseptif dan sistem simpatetik tanpa menyebabkan penekanan pada sistem kardiovaskular walaupun diberikan dalam dosis tinggi. Opioid juga digunakan pada penanganan nyeri akut pada trauma atau pada penanganan nyeri kronik non kanker. Hal ini menyebabkan penggunaan opioid secara luas pada dekade-dekade berikutnya.<sup>1,2</sup>

Penggunaan opioid yang sangat meningkat pada 20 tahun terakhir telah menyingkap berbagai efek samping dari obat analgesik ini. Efek samping seperti mual dan muntah, gatal, sedasi dalam, depresi napas, dapat terjadi pada penggunaan akut. Penyalahgunaan dan kematian akibat overdosis opioid menjadi isu sosial yang muncul terutama di Amerika Serikat. Peran anesthesiologis sebagai peresep utama opioid pada periode perioperatif mulai disoroti terhadap krisis opioid yang terjadi. Sekitar 27% pasien yang menerima terapi opioid jangka panjang diawali dari periode perioperatif. Studi retrospektif menemukan hubungan antara anestesi umum (termasuk opioid) dengan peningkatan risiko dari rekurensi kanker setelah pembedahan dibandingkan dengan teknik yang menggunakan teknik anestesi hemat opioid dengan anestesi regional untuk analgesia.<sup>3,4</sup>

Penelitian mengenai peran sistem imun dalam mengendalikan progresifitas kanker mulai banyak diteliti. Salah satu yang berperan dalam progresifitas tumor adalah *tumor microenvironment* (TME) yang merupakan perubahan jaringan matriks ekstraseluler, pembuluh darah dan sel penunjang seperti sel stromal, sel imun, dan sel endotel pada jaringan di sekitar jaringan tumor. Diketahui bahwa sitokin proinflamasi yang terutama dihasilkan oleh sel imun dapat menimbulkan progresifitas tumor payudara, dan dicegah oleh imunitas antitumor.<sup>5,6</sup>

Konsentrasi sitokin yang bersirkulasi tampaknya dapat dipengaruhi oleh agen anestetik yang digunakan. Penelitian oleh Bosch dkk menemukan bahwa terdapat perbedaan sitokin pada relawan yang diberikan obat anestetik intravena berbeda tanpa menjalani pembedahan. Opioid eksogen memperlihatkan efek supresi pada sistem imunitas seluler dan adaptif baik secara akut maupun kronik. Anestesi tanpa opioid (ATO) mulai diminati sebagai strategi potensial dalam mengurangi penggunaan opioid pada pembedahan kanker.<sup>7,8</sup>

Soffin dkk pada tahun 2019 melaporkan penurunan konsumsi total opioid perioperatif dan penurunan lama rawat di unit perawatan pascaanestesi (UPPA) pada pasien yang menjalani pembedahan tulang belakang menggunakan ATO dibandingkan dengan kelompok yang mendapat anestesi dengan opioid. Tripathy dkk pada tahun 2019 melakukan ATO dengan anestesi regional (blok *Pectoralis and Serratus Plane Nerve* [PECS] 1 dan 2 dengan lignokain, bupivakain, dan dexmedetomidin), propofol dan isofluran pada pembedahan mastektomi radikal modifikasi (MRM) dan didapatkan kejadian mual muntah pascabedah, kebutuhan analgesia, skor nyeri dan lama rawat di UPPA yang lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol yang menggunakan anestesi berbasis opioid (ABO).<sup>9,10</sup>

Abalsoud dkk pada tahun 2021 melaporkan ATO pada mastektomi menurunkan derajat nyeri pascabedah dan kejadian nyeri neuropatik, serta respon imun yang lebih baik pada pascabedah. Hal ini ditunjukkan oleh kadar interleukin-10 (IL-10) yang lebih tinggi dan kadar *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) yang lebih rendah pada 24 jam pascabedah dibandingkan kelompok ATO. Loskutov et al melaporkan penggunaan obat hemat opioid dexmedetomidin, lidokain, dan ketamin pada operasi jantung menunjukkan kadar interleukin-6 (IL-6) yang lebih rendah setelah pembedahan dan lama rawat unit perawatan intensif (UPI) yang lebih pendek.<sup>11,12</sup>

Di Indonesia, ATO mulai dibahas pada beberapa artikel ilmiah, namun belum ada penelitian mengenai anestesi tanpa opioid pada pembedahan mastektomi radikal modifikasi (MRM) dan efeknya terhadap lama perawatan di UPPA, kejadian mual dan muntah pascabedah (MMPB), dan penanda inflamasi (IL-6, TNF- $\alpha$ ) dan antiinflamasi (IL-10).

## **1.2 Rumusan Masalah**

Rumusan masalah pada penelitian ini:

1. Apakah terdapat perbedaan lama rawat di UPPA antara kelompok ATO dengan kelompok ABO pascabedah MRM.
2. Apakah terdapat perbedaan kejadian MMPB antara kelompok ATO dan kelompok ABO pascabedah MRM.
3. Apakah terdapat perbedaan kadar IL-6 antara kelompok ATO dengan kelompok ABO pascabedah MRM.
4. Apakah terdapat perbedaan kadar IL-10 antara kelompok ATO dibandingkan dengan kelompok ABO pascabedah MRM.
5. Apakah terdapat perbedaan kadar IL-10 antara kelompok ATO dibandingkan dengan kelompok ABO pascabedah MRM.

## **1.3. Hipotesis**

Penelitian ini memiliki hipotesis:

1. Lama rawat UPPA pasien pascabedah MRM pada kelompok ATO lebih singkat dibandingkan kelompok ABO.
2. Angka kejadian mual muntah pascabedah MRM pada kelompok ATO lebih rendah dibandingkan dengan kelompok ABO.
3. Kadar IL-6 plasma pada kelompok ABO lebih rendah dibandingkan dengan kelompok ATO.
4. Kadar IL-10 plasma pada kelompok ABO lebih rendah dibandingkan dengan kelompok ATO.
5. Kadar TNF- $\alpha$  plasma pada kelompok ABO lebih rendah dibandingkan dengan kelompok ATO.

## **1.4. Tujuan Penelitian**

### 1) Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah:

Membandingkan pengaruh antara ATO dengan ABO terhadap lama rawat UPPA, kejadian MMPB, kadar IL-10 dan IL-6 prabedah dan pascabedah MRM.

## 2) Tujuan Khusus

1. Membandingkan lama rawat di UPPA pada pasien yang menjalani pembedahan MRM antara kelompok ATO dengan ABO.
2. Membandingkan kejadian MMPB pada pasien yang menjalani pembedahan MRM antara kelompok ATO dengan ABO.
3. Membandingkan pengaruh antara ATO dengan ABO terhadap kadar IL-6 pasien yang menjalani pembedahan MRM.
4. Membandingkan pengaruh antara ATO dengan ABO terhadap kadar IL-10 pasien yang menjalani pembedahan MRM.
5. Membandingkan pengaruh antara ATO dengan ABO terhadap kadar TNF- $\alpha$  pasien yang menjalani pembedahan MRM.

### **1.5. Manfaat Penelitian**

1. Memberikan informasi ilmiah tentang ATO pada pembedahan MRM.
2. Dapat diterapkan secara klinis sebagai salah satu teknik anestesi pada pasien yang menjalani pembedahan MRM.
3. Dapat digunakan sebagai referensi untuk penelitian lebih lanjut mengenai anestesi tanpa opioid pada pembedahan MRM.
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan terutama ilmu anestesi.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Stres respon pembedahan

Nosisepsi dan nyeri merupakan dua hal yang berbeda. Pengantaran stimulus *noxious* yang berpotensi membahayakan melalui melalui sistem sensorik disebut sebagai nosisepsi, sedangkan persepsi sadar terhadap informasi nosiseptif disebut sebagai nyeri. Peningkatan denyut jantung dan tekanan darah sebagai respons terhadap sayatan bedah setelah pasien dianestesi adalah contoh nosisepsi. Sedangkan jika pasien melaporkan rasa sakit setelah insisi bedah menggunakan anestesi lokal ini disebut dengan nyeri, denyut jantung dan tekanan darah akan naik sebagai respon fisiologis.<sup>13</sup>

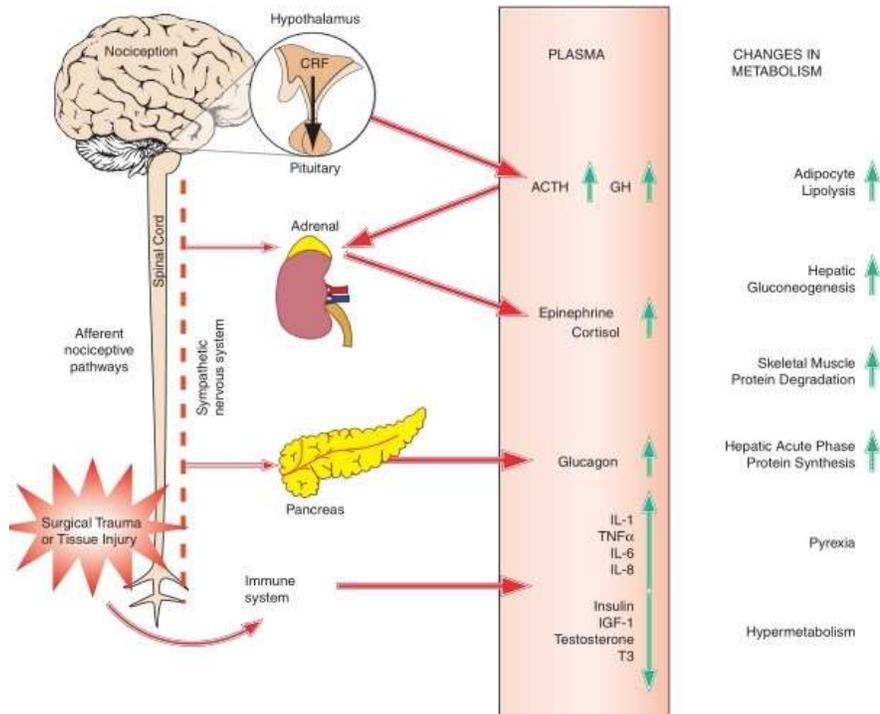
Terdapat 5 proses yang terjadi pada suatu nosisepsi :

1. Proses transduksi, merupakan proses pengubahan rangsang nyeri menjadi suatu aktifitas listrik yang akan diterima di ujung saraf. Rangsang ini dapat berupa rangsang fisik (tekanan), suhu, atau kimia.<sup>14</sup>
2. Proses konduksi, merupakan proses nosisepsi kedua. Potensial aksi yang terjadi di nosiseptor dikonduksikan melewati proses perifer menuju sentral kemudian mendepolarisasi terminal prasinapsis.<sup>14</sup>
2. Proses transmisi, yaitu konduksi dari potensial aksi melewati sistem saraf yang mempunyai badan sel di radiks ganglion dorsalis, kornu dorsalis dan talamus. Sinyal listrik ditransmisikan melalui potensial aksi yang dihasilkan oleh regulasi ketat dari permukaan dan penutupan kanal ion yang berbeda. Kanal natrium terkait voltase merupakan determinan utama dari proses perambatan pada neuron.<sup>14</sup>
3. Proses modulasi, melibatkan perubahan pada transmisi neural aferen pada jaras nyeri. Kornu dorsalis dari sumsum tulang belakang merupakan tempat paling umum terjadinya modulasi nyeri, dan modulasi dapat melibatkan baik inhibisi atau augmentasi dari sinyal nyeri. Contoh dari modulasi inhibisi spinal antara lain : (1) pelepasan neurotransmitter inhibitori seperti *γ-amino*

*butyric acid* (GABA) dan glisin oleh neuron intrinsik spinal, dan (2) aktivasi dari jaras neural desenden eferen dari korteks motorik, hipotalamus, *substansia grisea* periaqueduktal, dan *nucleus raphe magnus* yang menghasilkan pelepasan norepinefrin, serotonin, dan endorfin pada kornu dorsalis. Modulasi spinal yang menghasilkan penguatan jaras nyeri bermanifestasi sebagai sensitisasi sentral yang merupakan konsekuensi dari plastisitas neuronal.<sup>14</sup>

4. Persepsi adalah 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>14</sup>

Respon dominan dari neuroendokrin dari nyeri melibatkan interaksi hipotalamus-pituitary-adrenokortikal dan simpatoadrenal, menghasilkan peningkatan tonus simpatetik.; meningkatkan katekolamin dan sekresi hormon katabolik seperti kortisol, hormon adrenokortikotropik, hormon antidiuretik, glukagon, aldosteron, renin, dan angiotensin II; dan penurunan sekresi hormon anabolik. Hasil dari perubahan-perubahan ini antara lain retensi sodium dan air, peningkatan kadar glukosa darah, asam lemak bebas, badan keton, dan laktat. Aktivasi simpatetik dapat meningkatkan konsumsi oksigen miokardial dan menurunkan aliran oksigen miokardial, yang merupakan komponen pada perkembangan iskemia dan infark miokard. Stimulasi simpatetik juga mungkin memperlambat kembalinya motilitas gastrointestinal setelah prosedur dan dapat menyebabkan ileus.<sup>14</sup>



Gambar 1. Respon stres pembedahan.

Dikutip dari : Fawcett WJ. Anesthetic management and the role of the anesthesiologist in reducing surgical stress and improving recovery. In : Ljungqvist O, Francis NK, Urman RD. Enhanced recovery after surgery ( ERAS<sup>®</sup>). Switzerland:Springer; 2020. p.131-40.<sup>15</sup>

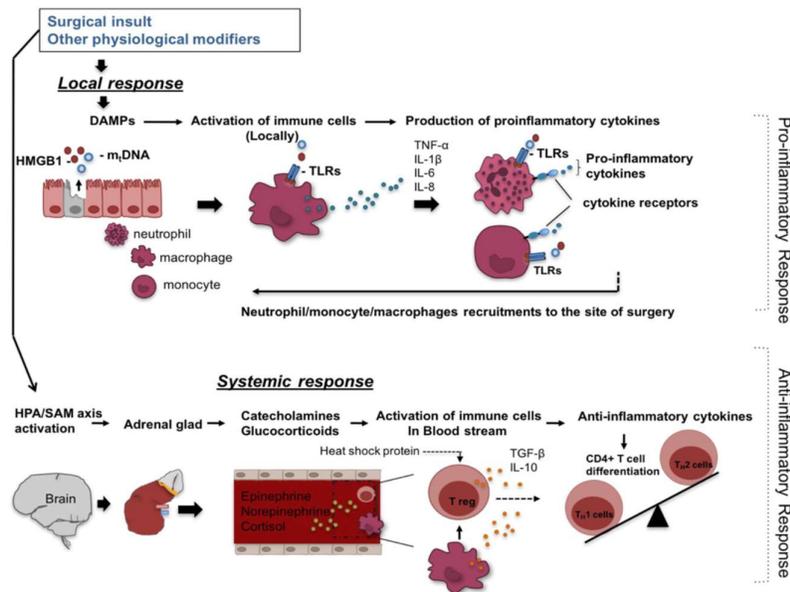
## 2.2. Respon pembedahan terhadap sistem imun

Kerusakan jaringan pada pembedahan, luka bakar, sepsis, trauma dikaitkan dengan respon inflamasi sistemik dini yang diikuti oleh respon antiinflamasi. Terdapat data mengenai adanya badai genomik setelah kerusakan jaringan yang secara dinamis mempengaruhi transkriptom leukosit, dengan peningkatan regulasi dari imunitas bawaan dan penurunan regulasi dari imunitas adaptif. Imunitas bawaan adalah lini pertama pertahanan tubuh dengan karakteristik respon yang cepat terhadap molekul patogen atau molekul terkait kerusakan jaringan. Imunitas adaptif terdiri atas dua kelompok besar yaitu limfosit T dan limfosit B. Berbeda dengan imunitas bawaan yang mengenali pola yang sama dalam mengenali antigen, sel imunitas adaptif mengekspresikan reseptor detektor antigen spesifik pada permukaan sel (reseptor sel B dan reseptor sel T). Dengan pola respon imun yang

konsisten pada cakupan stimulus yang luas, dan pembedahan juga terkait paparan terhadap gangguan infeksi atau noninfeksi, data yang didapat dari penelitian terhadap patofisiologi sepsis mungkin menjadi relevan pada periode perioperatif. Selain itu, sistem imun juga berperan penting pada pertahanan terhadap suatu keganasan.<sup>8,16</sup>

Respon imun pada perioperatif dipengaruhi oleh proses lokal dan sentral. Respon inflamasi lokal pada luka operasi yang diamati pada awal periode pascabedah dikaitkan dengan aktivasi mekanisme imunitas bawaan, masuknya neutrofil dan monosit ke luka dan memproduksi sitokin dan kemokin. Pada pembedahan, molekul pada tubuh yaitu molekul *damage-associated molecular pattern* (DAMPs) atau alarmin dilepaskan oleh sel nekrotik dan menyebabkan inflamasi. DAMPs menstimulasi imunitas bawaan seperti makrofag/monosit untuk menghasilkan sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8. Sitokin proinflamasi ini bersama dengan DAMPs mengaktifkan dan merekrut neutrofil dan monosit ke lokasi inflamasi dengan berinteraksi terhadap reseptor sitokin dan *toll like receptor* (TLR).<sup>17,18</sup>

Selain respon imun lokal, pembedahan menstimulasi axis hipotalamus-pituitari (HPA) dan simpato-adreno-medular (SAM) melalui saraf aferen yang menghasilkan sekresi kortisol dan katekolamin. Reseptor glukokortikoid diekspresikan pada neutrofil, monosit, makrofag, sel T dan sel B dan kortisol mengubah mereka menjadi sel dengan fenotip antiinflamasi. Reseptor katekolamin ditemukan di monosit, makrofag, sel NK, sel B dan sel T, dan stimulasinya menghasilkan respon antiinflamasi. Respon antiinflamasi dihasilkan paling poten oleh epinefrin, selanjutnya norepinefrin dan terakhir kortisol. Sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dan *transforming growth factor-b* (TGF-b) menginduksi sel T regulatori, sebuah subset dari sel T CD4+ dengan aktivitas supresi, dari kelompok sel T CD4+, dan sel T regulasi ini akan cenderung mengarahkan sel CD4+ menjadi sel *T helper 2* (Th2) yang sangat antiinflamasi.<sup>18</sup>



Gambar 2. Respon imunologis akibat pembedahan

Dikutip dari : Yuki K, Matsunami E, Tazawa K, Wang W, DiNardo JA, Koutsogiannaki S. Pediatric perioperative stress responses and anesthesia. *Transl Perioper Pain Med.* 2017;2(1):1-12.

### 2.3. Anestesi umum

Anestesi merupakan istilah yang merujuk pada suatu keadaan lupa ingatan, tidak nyeri dan sedasi untuk menciptakan pembedahan yang bebas nyeri. Anestesi umum yang pertama kali dipublikasikan menggunakan obat inhalasi dietil eter oleh William T.G. Morton di Boston pada tahun 1846. Eter merupakan obat inhalasi standar hingga awal tahun 1960-an sebelum ditemukannya obat seperti halothan, methoxyfluran, enfluran dan isofluran. Era anestesi intravena dimulai setelah ditemukannya jarum hipodermik. Pentotal pertama kali digunakan secara klinis pada tahun 1934 dan digunakan hingga sekarang.<sup>4</sup>

Anestesi umum adalah keadaan tidak sadar, lupa ingatan, tidak nyeri, dan imobilitas yang reversibel dengan menjaga kestabilan fisiologis tubuh selama prosedur. Anestesi umum seimbang adalah strategi yang digunakan secara luas dalam pelayanan anestesi dengan mengkombinasikan berbagai obat anestetik yang berbeda untuk menciptakan kondisi anestesi. Dengan pendekatan ini, anestesi umum dapat dicapai dengan dosis obat yang lebih rendah namun tetap mencapai

efek yang optimal. Teknik anestesi seimbang mengandalkan obat hipnotik seperti propofol untuk induksi dan obat inhalasi untuk menjaga keadaan tidak sadar, pelumpuh otot untuk menghasilkan imobilitas, dan opioid untuk menangani nosisepsi intraoperatif dan nyeri pascabedah.<sup>13</sup>

#### **2.4. Kanker dan Anestesi**

Kanker mulai muncul menjadi penyebab kematian terbanyak di seluruh dunia. Kanker pada dasarnya merupakan pertumbuhan tidak terkendali dari sel spesifik di tubuh manusia. Penanganan tumor padat biasanya berupa pembedahan, sedangkan sisa sel kanker merupakan target dari kemoterapi dan radioterapi. Pembedahan sendiri dapat meningkatkan risiko penyebaran kanker dengan beberapa cara seperti mengganggu respon imun dari pasien, respon inflamasi dari tempat pembedahan, dan respon neuroendokrin dari tubuh untuk membantu kelangsungan hidup dan proliferasi dari sel kanker. Beberapa tumor dapat dieksisi dengan anestesi lokal baik secara infiltrasi atau blok saraf, sedangkan lainnya memerlukan anestesi umum, regional anestesi atau kombinasi dari keduanya. Intervensi pada masa perioperatif dapat mempengaruhi rekurensi dari tumor atau metastasis dengan cara mempengaruhi sinyal sel tumor, respon imun dan respon stress neuroendokrin.<sup>19</sup>

#### **2.5. Opioid**

Penggunaan nama opioid merujuk pada semua substansi eksogen, natural atau sintetik dengan kandungan seperti morfin, yang berikatan secara spesifik pada beberapa subpopulasi reseptor opioid dan menghasilkan efek seperti morfin. Morfin merupakan opiat, yaitu istilah untuk obat turunan dari opium, yang berasal dari tumbuhan *Papaver somniferum*. Opioid menghasilkan analgesia tanpa kehilangan sentuhan, proprioepsi, atau kesadaran. Walaupun peningkatan penggunaan analgesik nonopioid dan adjuvan, teknik anestesi regional, dan teknik analgesia yang ditujukan untuk mengurangi kebutuhan opioid dan efek samping terkait opioid, penggunaan opioid sistemik tetap merupakan komponen penting dalam manajemen nyeri pascabedah<sup>4</sup>

Klasifikasi dari opioid meliputi kelompok agonis opioid, agonis-antagonis opioid, dan antagonis opioid. Komponen aktif dari opium dapat terbagi atas dua kelompok khas yaitu fenantren (morfin, kodein, thebaine) dan benzilisokuinolin (papaverin, noskapin). Fentanyl, sufentanyl, alfentanil, remifentanil, adalah opioid semisintetik yang secara luas digunakan sebagai suplemen anestesi umum atau sebagai obat anestetik utama dalam dosis yang sangat tinggi.<sup>4</sup>

Opioid berikatan pada reseptor spesifik yang berada pada sistem saraf pusat dan jaringan lain. Empat golongan besar reseptor opioid yang teridentifikasi yaitu reseptor  $\mu$  (dengan sub tipe  $\mu_1$  dan  $\mu_2$ ), kappa ( $\kappa$ ), delta ( $\delta$ ), dan sigma ( $\sigma$ ). Semua reseptor opioid berdampingan dengan protein; berikatannya obat agonis pada reseptor opioid menyebabkan hiperpolarisasi membran. Efek akut opioid dimediasi oleh inhibisi adenilil siklase (reduksi dari konsentrasi adenosin monofosfat siklik intraseluler) dan aktivasi fosfolipase C. Opioid menghambat kanal kalsium *voltage-gated* dan mengaktifkan kanal potassium. Aktivasi reseptor opioid menghambat pelepasan prasinapsis dan respon pascasinapsis terhadap neurotransmitter eksitasi (misalnya asetilkolin, substansi P) oleh neuron nosisepsi. Walaupun opioid mempunyai efek terbesarnya pada sistem saraf pusat, reseptor opioid juga diidentifikasi saraf somatik dan simpatetik perifer.<sup>4,20</sup>

Opioid berinteraksi melalui reseptor mu-, delta-, dan kappa dan di antaranya reseptor tersebut reseptor  $\mu$  perlu mendapat perhatian khusus karena merupakan reseptor preferensial untuk opioid eksogen. Seperti opioid dan opiat lainnya, obat dari kelompok ini: fentanil, remifentanil, dan sufentanil, adalah ligan dari reseptor  $\mu$  opioid (MOP,  *$\mu$ -opioid peptide*) yang termasuk dalam salah satu dari tiga jenis reseptor membran dengan afinitas berbeda untuk opioid eksogen dan endogen. Reseptor opioid termasuk dalam keluarga *G-protein-coupled receptor* (GPCRs). Setelah pengikatan opioid, terjadi perubahan konfigurasi reseptor, yang akan mengaktifkan proses intraseluler dengan penghambatan sintesis adenosin monofosfat siklik dan perubahan konfigurasi pada saluran ionik yang pada akhirnya mengarah pada penghambatan pelepasan neurotransmitter dan transmisi sinyal nosiseptif. Reseptor  $\mu$  mentransmisikan aktivitasnya melalui neuron pra dan pascasinapsis. Efek stimulasi reseptor  $\mu$  serupa dengan opioid, tetapi berbeda dalam

aksinya di tingkat neuron. Pada bagian prasinaps terjadi penyumbatan saluran kalsium, sedangkan pada bagian pascasinaps terjadi hiperpolarisasi karena masuknya ion kalium ke dalam sel. Singkatnya, reseptor MOR menghambat masuknya  $\text{Ca}^{2+}$  melalui penyumbatan saluran kalsium di terminal prasinaps, dan secara pascasinaps menghambat aliran ion  $\text{K}^+$  melalui saluran kalium, yang akan mengurangi frekuensi impuls nyeri.<sup>21</sup>

## **2.6. Fentanyl**

Fentanil mempunyai potensi 75-125 kali lebih besar dari morfin. Seperti opioid lainnya, fentanil menunjukkan efek analgesik dan sedatif. Pertama kali disintesis oleh Janssen Pharmaceutica pada tahun 1960 saat meneliti turunan dari meperidin.<sup>3</sup>

### **a. Farmakokinetik**

Dosis tunggal intravena fentanyl mempunyai onset cepat dan durasi yang singkat dibandingkan morfin. Walaupun penampakan klinis bahwa fentanyl menghasilkan onset cepat, terdapat keterlambatan antara konsentrasi puncak fentanyl plasma dan perlambatan pada gelombang elektroensefalogram. Hal ini menggambarkan waktu equilibrium antara darah dan otak dengan waktu 6,4 menit. Onset cepat dan potensi yang lebih besar dari morfin menggambarkan fentanyl yang lebih larut dalam lemak, yang memfasilitasi perpindahan melalui sawar darah otak. Durasi singkat dari fentanyl menggambarkan redistribusi cepat ke jaringan inaktif seperti lemak, otot skelet, dengan penurunan konsentrasi plasma di darah. Ketika dosis intravena berulang diberikan, atau diberikan secara terus menerus, saturasi progresif dari fentanyl di jaringan inaktif dapat terjadi. Sehingga konsentrasi plasma fentanyl tidak menurun secara cepat, dan durasi analgesia begitu juga halnya depresi napas dapat memanjang.<sup>20</sup>

### **b. Metabolisme**

Fentanyl dieksresi oleh ginjal dan dapat bertahan hingga 72 jam setelah dosis tunggal intravena. Kurang dari 10% fentanyl diekskresikan tidak berubah di urin. Fentanyl secara luas dimetabolisme oleh *N-demethylation* menghasilkan

norfentanyl, hydroxypropionyl-fentanyl, dan hydroxypropionyl-norfentanyl. Norfentanyl mempunyai struktur yang mirip meperidin dan metabolit utama dari fentanyl di tubuh manusia.<sup>20</sup>

### **c. Waktu paruh eliminasi**

Fentanyl memiliki paruh eliminasi yang lebih panjang dibandingkan morfin kendati durasinya yang lebih singkat. Eliminasi yang lebih lama ini menggambarkan volume distribusi (Vd) fentanyl yang lebih besar karena klirens kedua opioid ini mirip. Besarnya Vd dipengaruhi oleh fentanyl sangat larut dalam lemak sehingga volume distribusinya (Vd) lebih besar dan lebih cepat memasuki jaringan dibanding morfin yang kurang larut dalam lemak. Fentanyl secara cepat terdistribusi ke jaringan kaya pembuluh darah (otak, paru-paru, jantung) setelah bolus intravena. Lebih dari 80% dosis yang diinjeksi meninggalkan plasma < 5 menit. Efek obat yang persisten yang sejalan dengan panjangnya waktu eliminasi diakibatkan oleh konsentrasi plasma fentanyl di jaga oleh ambilan yang lambat dari jaringan inaktif. Pemberian fentanyl secara kontinu melebihi 2 jam akan menyebabkan saturasi obat pada jaringan inaktif sehingga waktu paruhnya akan menjadi lebih panjang dibandingkan sufentanyl.<sup>20</sup>

### **d. Penggunaan Klinis**

Fentanyl dosis rendah 1-2 µg/kgBB/intravena diberikan untuk menghasilkan analgesia, sedangkan dosis 2-20 µg/kgBB/intravena dapat diberikan sebagai adjuvan obat anestetik inhalasi untuk menumpulkan respon sirkulasi terhadap laringoskopi direk untuk intubasi endotrakhea, atau perubahan tiba-tiba dari tingkat stimulasi pembedahan. Pemberian fentanyl sebelum stimulasi nyeri pembedahan dapat menurunkan kebutuhan opioid pascabedah.<sup>20</sup>

### **e. Efek Samping**

Efek samping dari fentanyl menyerupai efek yang dihasilkan oleh morfin. Depresi napas persisten atau rekuren akibat fentanyl dapat menjadi masalah potensial pascabedah. Opioid berikatan dengan neuron di pusat pernapasan di batang otak, meningkatkan tekanan parsial karbondioksida (PaCO<sub>2</sub>) dan

menumpulkan respon terhadap peningkatan kadar karbondioksida (CO<sub>2</sub>). Sehingga frekuensi napas dan *end-tidal* CO<sub>2</sub> dapat memberikan tanda dini dari depresi napas akibat pemberian opioid. Pemberian fentanyl secara cepat dapat menghasilkan rigiditas dinding dada yang dapat menyebabkan ventilasi hampir mustahil. Tidak seperti morfin, fentanyl dalam dosis besar (50 µg/kgBB/intravena) tidak menyebabkan pelepasan histamin sehingga dilatasi dari kapasitansi pembuluh darah yang menyebabkan hipotensi jarang terjadi. Bradikardia lebih menonjol pada fentanyl dibandingkan morfin dan kadang dapat menyebabkan penurunan tekanan darah dan curah jantung.<sup>4,20</sup>

Opioid memperlambat motilitas gastrointestinal dengan cara berikatan dengan reseptor opioid di usus dan memperlambat peristaltik. Konstipasi dapat terjadi karena peningkatan absorpsi air dari isi usus yang diakibatkan oleh perlambatan pasase usus. Kolik bilier dapat dihasilkan oleh kontraksi spincter Oddi akibat opioid. Stimulasi dari *chemoreceptor trigger zone* (CTZ) di dasar ventrikel keempat bertanggung jawab atas mual muntah akibat opioid. Hal ini dapat menggambarkan peranan opioid sebagai agonis parsial reseptor dopamin di CTZ.<sup>20</sup>

Toleransi opioid dan hiperalgesia akibat opioid adalah fenomena yang saling berkaitan yang berkontribusi terhadap bertambahnya nyeri selama pemberian opioid. Toleransi opioid dapat ditangani dengan meningkatkan dosis opioid, sedangkan hiperalgesia akibat opioid dapat dikontrol dengan menurunkan dosis opioid secara bertahap. Toleransi dideskripsikan sebagai efek farmakologis, keadaan adaptasi, dimana paparan terhadap sebuah obat menimbulkan perubahan yang menghasilkan penurunan efektivitas obat dari waktu ke waktu. Hiperalgesia merujuk pada peningkatan respon terhadap stimulus yang normalnya menghasilkan sensasi nyeri. Hiperalgesia juga dapat didefinisikan sebagai peningkatan sensitivitas nyeri, yang menaungi beberapa istilah seperti alodinia, penurunan ambang nyeri, dan peningkatan respon terhadap stimulasi di atas ambang. Hiperalgesia disebabkan oleh peningkatan aktivasi dari jalur desenden nyeri oleh opioid yang menghasilkan neuroadaptasi pada medulla rostroventral-medial. Mauermann dkk meneliti pemberian fentanyl dosis rendah (1 µg/kg) dan dosis tinggi (10 µg/kg) secara kontinyu pada relawan sehat, kemudian menilai intensitas nyeri dan hiperalgesia

dengan stimulasi elektrik intrakutan dan sensasi dingin pada 4,5 hingga 6,5 jam setelah pemberian. Pada pemberian dosis tinggi fentanyl menurunkan derajat nyeri yang dinilai dengan *numeric rating scale* (NRS) namun peningkatan area hiperalgesia dibandingkan kelompok dosis rendah.<sup>3,22</sup>

## 2.7. Anestesi Tanpa Opioid (ATO)

ATO menjadi populer di antara anesthesiologis di dunia karena konsep menghindari penggunaan opioid intraoperatif dikaitkan dengan luaran pascabedah yang lebih baik. Sultana dkk mendefinisikan ATO sebagai sebuah teknik yang tidak menggunakan opioid intraoperatif baik secara sistemik, neuraxial, ataupun intrakavitas selama pembiusan. Multimodal analgesia pascabedah telah menjadi standar manajemen nyeri di seluruh dunia selama lebih dari 25 tahun dengan tujuan menghemat penggunaan opioid. ATO menggunakan konsep yang sama dengan multimodal analgesia dimana satu obat/teknik saja tidak dapat menggantikan opioid. Penggunaan obat analgesik multimodal nonopioid dan teknik anestesi regional, dengan mekanisme yang berbeda pada jaras nyeri, dapat bekerja secara sinergis untuk mencapai hipnosis, imobilitas, simpatolitik, stabilitas otonom, dan analgesia intra dan pascabedah.<sup>2,23,24</sup>

ATO dapat diterapkan pada pasien dengan obesitas, *obstructive sleep apnea* (OSA), adiksi opioid, dan hiperalgesia atau sindrom nyeri kronik. Pada pasien dengan obesitas dan OSA tujuan dari ATO adalah untuk mengurangi atau mencegah kejadian depresi napas, rigiditas otot, kelemahan otot faring, obstruksi jalan napas, inotropik negatif, mual, muntah, konstipasi, retensi urin, toleransi dan adiksi, pusing, dan mengantuk berlebihan. Lebih jauh, ATO diharapkan dapat mengurangi efek samping opioid seperti hiperalgesia, nyeri pascabedah persisten, disfungsi kognitif, immunosupresi, peningkatan risiko infeksi dan rekurensi tumor. Teknik ATO menggunakan kombinasi dari anestetik nonopioid dan adjuvan, seperti propofol, dexmedetomidin, lidokain, magnesium, ketamin untuk menghasilkan anestesi, simpatolitik, dan analgesia.<sup>9,23,25</sup>

Berikut adalah beberapa kombinasi obat yang digunakan pada penelitian-penelitian sebelumnya :

- a) Soffin dkk tahun 2019 : Pada pembedahan tulang belakang bagian lumbal, induksi menggunakan propofol 1,5-2 mg/kgBB dengan dosis titrasi dilanjutkan dengan 5-150  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{jam}$ , lidokain 1,5 mg/kgBB dilanjutkan dengan 2 mg/kgBB/jam hingga penutupan insisi bedah, dan ketamin 0,1-0,5 mg/menit. Obat inhalasi ( isofluran atau sevofluran dapat digunakan hingga 0,5 MAC ).<sup>9</sup>
- b) Forget dkk tahun 2019: Pada pembedahan bariatrik menggunakan propofol infus 90-200  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{jam}$ , dan satu atau lebih dari adjuvan berupa ketamin 5  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{menit}$ , lidokain 0,5-2 mg/kgBB/jam. Ketika ketamin digunakan, diberikan bolus 0,5 mg/kgBB/jam setelah intubasi endotrakheal.<sup>26</sup>
- c) Toleska dkk tahun 2019 : Pada laparoskopi kolesistektomi menggunakan midazolam 0,04 mg/kgBB/IV, lidokain 1 mg/kgBB/IV, Propofol 2 mg/kgBB/IV. Setelah intubasi endotrakheal diberikan ketamin 0,5 mg/kgBB, lidokain 2 mg/kgBB/jam, MgSO<sub>4</sub> 1,5 gr/jam.<sup>27</sup>
- d) Estebe dkk tahun 2021 : Pada pembedahan abdomen terbuka menggunakan dexmedetomidin 1,0-1,4  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{jam}$ , bolus lidokain 1-1,5 mg/kgBB, ketamin 0,1-0,15 mg/kg, dexametason 0,1 mg/kgBB, dan propofol. Rumatan anestesi dengan lidokain 1 mg/kgBB dan ketamin 0,1 mg/kgBB/jam. Apabila ditemukan bradikardia yang signifikan, dexmedetomidin diturunkan hingga 0,8-1,0  $\mu\text{g}/\text{kgBB}/\text{jam}$ . Desfluran digunakan dengan konsentrasi rendah. Sebelum penutupan insisi bedah sekitar 30-50 menit, dexmedetomidin dan ketamin dihentikan, lidokain dilanjutkan sampai akhir pembedahan.<sup>25</sup>
- d) King dkk tahun 2020 : Pada pembedahan mastektomi menggunakan propofol, rocuronium sevofluran, dan infiltrasi dengan bupivakain liposomal pada daerah insisi. Pasien dipremedikasi dengan gabapentin 600 mg/oral.<sup>28</sup>

## 2.8. Dexmedetomidin

Dexmedetomidin atau *4-[(1S)-1-(2,3-dimethylphenyl)ethyl]1H-imidazole* dengan formula molekuler C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> merupakan dextro-enantiomer dari medetomidin yang umum digunakan sebagai obat sedatif dan analgesik di kedokteran hewan. Umumnya digunakan melalui intravena, namun beberapa rute pemberian lain seperti oral, mukosa bukal, dan intranasal dapat digunakan untuk mengurangi tingginya level plasma puncak sehingga dapat menguntungkan pada pasien anak yang tidak kooperatif dan pasien geriatri.<sup>20</sup>

Dexmedetomidin adalah obat agonis alpha-2 selektif dengan rasio selektifitas 1620:1 terhadap reseptor alpha 2. Obat agonis alpha 2 berikatan secara selektif pada reseptor alpha 2 adrenergik di prasinapsis dan menurunkan pelepasan norepinefrin dari terminal saraf prasinapsis melalui umpan balik negatif sehingga menurunkan aliran simpatetik dengan penurunan tekanan darah seperti halnya pada golongan alpha 1 antagonis. Aktivasi reseptor alpha 2 menghambat aktivitas *adenyl cyclase* sehingga menurunkan jumlah ion kalsium yang masuk ke neuron terminal. Reseptor alpha 2 banyak ditemukan pada sistem saraf pusat khususnya batang otak dan *locus ceruleus*. Inhibisi perifer dari reseptor alpha 2 dapat menghasilkan penghambatan dari pelepasan insulin dan induksi glukagon dari pancreas. Pada otot polos pembuluh darah terdapat reseptor alpha 2 pascasinaps yang menyebabkan vasokonstriksi. Efek klinis dari pemberian dexmedetomidin yaitu hipotensi, bradikardi, dan sedasi sentral dengan sedikit efek analgesia yang terkait dengan efek simpatolitik.<sup>4,29</sup>

### a) Farmakokinetik

Dexmedetomidin dalam plasma berikatan dengan albumin dan alpha-1 glikoprotein hingga 94%. Pada analisis non kompartemen, waktu paruh distribusi dexmedetomidin adalah 6 menit. Dexmedetomidin dieliminasi terutama melalui biotransformasi di liver dengan rasio ekstraksi hepar 0,7%. Kurang dari 1% diekresi tanpa mengalami metabolisme, 94% metabolit dieksresi melalui renal dan 4% melalui fecal. N-glucoronidasi secara langsung oleh uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase bertanggung jawab atas 34% metabolisme dexmedetomidin.

Hidroksilasi yang dimediasi oleh sitokrom P450 ( CYP ) ditemukan di mikrosom hepar manusia. Dexmedetomidin mempunyai waktu paruh pendek yaitu sekitar 2-3 jam dibandingkan klonidin 12-24 jam.<sup>20,29</sup>

#### **b) Farmakodinamik**

Sedasi yang dihasilkan oleh dexmedetomidin unik karena kesadaran tetap terjaga walaupun pasien dengan tingkat sedasi yang dalam. Pasien dapat dibangunkan dari sedasi tanpa menghentikan pemberian kontinyu dexmedetomidin, dan ketika bangun pasien dapat berkomunikasi dan ikut perintah. Ketika stimulus dihentikan, pasien dapat kembali pada keadaan tersedasi. Perubahan EEG pada tipe sedasi ini mirip dengan perubahan EEG pada tidur normal.<sup>30</sup>

Sifat analgesik dari dexmedetomidin dimediasi oleh beberapa mekanisme aksi, baik pada spinal, supraspinal, dan perifer. Namun, kemanjuran analgesik dexmedetomidin masih kontroversial. Efek analgesik tergantung dosis tercatat pada rentang konsentrasi plasma yang luas dari 0,5-8,0 µg/ml. Efek hemat opioid dari dexmedetomidin telah didokumentasikan dengan baik dalam beberapa uji klinis. Bahkan sebagai analgesik tunggal, dosis 0,4 g/kg dexmedetomidin dapat digunakan secara efektif untuk menghilangkan rasa sakit setelah ligasi tuba laparotomi, meskipun rasa kantuk yang menyertai dan bradikardia mungkin merupakan efek samping yang tidak diinginkan selama masa pemulihan. Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa pemberian dexmedetomidin intraoperatif untuk anestesi umum lebih unggul daripada pemberian remifentanyl, dengan skor nyeri yang lebih rendah selama 24 jam pertama pasca operasi dan kejadian hipotensi, menggigil, dan mual dan muntah pascaoperasi yang lebih sedikit. Dexmedetomidin memiliki efek antinocisepatif pada nyeri somatik dan viseral ketika diberikan melalui rute neuraksial. Penggunaan potensial dexmedetomidin untuk pengobatan dan pencegahan nyeri neuropatik juga telah diselidiki. Injeksi lokal dexmedetomidin terbukti menghasilkan efek antialodinik pada nyeri neuropatik yang diinduksi pada model tikus. Selain itu, penggunaan dexmedetomidin intravena preemtif mengurangi sindrom nyeri pascatorakotomi setelah operasi *bypass* arteri koroner.<sup>24</sup>

Dosis awal dexmedetomidin menghasilkan peningkatan sementara tekanan darah dan terjadinya refleks penurunan denyut jantung, terutama pada pasien muda yang sehat. Respon kardiovaskular awal ini kemungkinan besar disebabkan oleh vasokonstriksi yang diinduksi oleh stimulasi reseptor  $\alpha$ -2B di otot polos vaskular perifer; namun, hipotensi berikutnya terjadi karena efek vasodilatasi yang didominasi dari reseptor  $\alpha$ -2A sentral. Bradikardia terjadi bergantung dari dosis penggunaan dexmedetomidin yang dimediasi terutama oleh penurunan tonus simpatis dan sebagian oleh refleks baroreseptor serta peningkatan aktivitas vagal.<sup>21</sup>

Bradikardia, hipertensi, dan hipotensi merupakan efek samping yang sering pada penggunaan dexmedetomidin. Hipertensi biasanya terjadi akibat dari konsentrasi plasma yang lebih tinggi, biasanya terjadi dengan pemberian bolus. Sedangkan kejadian hipotensi, akibat dari konsentrasi plasma yang lebih rendah. Bradikardia simtomatik yang memerlukan pengobatan telah konsisten ditemukan di banyak percobaan dan tampaknya dipengaruhi oleh metode pemberian, biasanya dengan pemberian bolus menunjukkan risiko bradikardia yang lebih tinggi dibandingkan dengan infus kontinu. Titirasi yang lambat untuk mempertahankan laju infus dexmedetomidin juga dapat membantu dalam mencegah efek samping pada sistem kardiovaskular. Meskipun insiden bradikardia berat rendah, ada beberapa laporan kasus henti jantung terkait penggunaan dexmedetomidin. Gangguan konduksi jantung, termasuk blok fasikular anterior kiri dan blok atrioventrikuler (AV) derajat pertama, pada pemberian amiodaron dan dexmedetomidin secara bersamaan merupakan faktor potensial yang berkontribusi terhadap perkembangan asistol, terutama selama anestesi umum atau regional. Selain itu, kehati-hatian harus diambil saat memberikan dexmedetomidin pada pasien dengan deplesi volume atau vasokonstriksi. Pemilihan pasien dan dosis yang adekuat paling penting untuk keamanan penggunaan dexmedetomidin.<sup>24,30</sup>

Dexmedetomidin memiliki efek depresi pernapasan yang minimal. Berbeda dengan infus opioid, benzodiazepin, atau propofol, dexmedetomidin dapat digunakan dengan aman melalui intubasi trakea. Sifat dexmedetomidin yang menguntungkan pada sistem respirasi ini dapat digunakan dalam situasi tertentu, seperti kraniotomi sadar dan intubasi sadar. Dexmedetomidin meminimalkan

ketidaknyamanan pasien dengan respirasi spontan selama intubasi fiberoptik sadar. Meskipun risiko bradikardia dan hipotensi harus dipertimbangkan, kejadian tersebut dapat dengan mudah dikelola dengan atropin dan obat vasoaktif. Mulut kering adalah salah satu efek samping dari dexmedetomidin sehingga efek antisialagog ini membantu untuk menciptakan lapangan kering selama intubasi fiberoptik sadar.<sup>24</sup>

Dexmedetomidin biasa diberikan dengan dosis 0,1 – 1,5 mg/kg/menit dengan waktu paruh eliminasi 2 jam. Rekomendasi dosis dexmedetomidin adalah dosis awal 1 mcg/kgBB dalam 10 menit diikuti pemberian kontinyu 0,2-0,7 mcg/kgBB/jam. Ketika digunakan pada periode perioperatif, dexmedetomidin mengurangi kebutuhan anestetik inhalasi dan intravena; sedang penggunaan pascabedah dapat mengurangi kebutuhan analgetik dan obat sedatif. Dexmedetomidin mengalami biotransformasi ekstensif di liver dan dieksresikan di urine. Walaupun dexmedetomidin merupakan obat agonis adrenergik, namun mempunyai efek simpatolitik karena menurunkan aliran simpatetik. Penggunaan obat ini secara jangka panjang dapat menyebabkan supersensitisasi dan upregulasi reseptor; dengan penghentian tiba-tiba dari obat ini dapat menyebabkan sindrom *withdrawal* seperti krisis hipertensi dapat terjadi. Sindrom ini dapat terjadi setelah penghentian obat setelah pemakaian lebih dari 48 jam.<sup>4,20</sup>

## **2.9. Lidokain**

Lidokain 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. Kanal natrium terkait voltase 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>31</sup>

Afinitas lidokain pada saluran natrium bervariasi sesuai dengan konformasi saluran, menjadi lebih besar ketika saluran terbuka (aktif atau inaktif) dan menurun ketika tertutup (dionaktifkan 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>31</sup>

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. 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>32</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 hepar dan setelah infark miokard akut.

Lidokain dan metabolitnya terutama diekskresikan di ginjal. Kurang dari 10% lidokain diekskresikan tanpa dimetabolisme.<sup>32</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 ED50 lidokain intravena untuk toksisitas SSP adalah 19,5 mg/kg dan untuk toksisitas kardiak 21 mg/kg. 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>32</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 dkk 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>32</sup>

Tabel 1. Efek lidokain sesuai dengan konsentrasi dalam plasma.

<b>Konsentrasi plasma lidokain (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</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

Dikutip dari Maheshwari K, Naguib MA. Local anesthetics. In: Flood P, Rathmell JP, Shafer S. Pharmacology and physiology in anesthetic practice 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincot-Raven; 2015.p. 199-224.

Tabel 2. Efek samping toksisitas lidokain.<sup>32</sup>

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	<p>Sangat jarang terjadi</p> <p>Tanda dan gejala</p> <p>Lesi pada kulit : urtikaria dan edema</p> <p>Anafilaksis</p>

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.

## 2.10. 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>20,32</sup>

Lidokain intravena memiliki aksi perifer dan sentral, dan mekanismenya meliputi: blokade saluran natrium, aksi glisinergik, blokade reseptor *N-methyl-D-aspartate* (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>20</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 viseromotor spinal, memiliki efek antiinflamasi, dan mengurangi nyeri pascabedah dalam praktek klinis. Blok saluran natrium menyebabkan penghambatan timbulnya aktivitas saraf spontan. Hal ini akan mengurangi hiperaktivitas saraf, yang menyebabkan nyeri. Dalam konsentrasi terapeutik, lidokain mengurangi hipereksitabilitas tanpa mempengaruhi konduksi saraf.<sup>20</sup>

Lidokain intravena menyebabkan penurunan sensitivitas dalam medula spinalis, menurunkan aktivitas neuron medula spinalis dan mengurangi depolarisasi pascasinaps yang dimediasi oleh 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. 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 blok.<sup>20</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 nonsteroid 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 *polymorphonuclear* (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 blok kanal natrium dan kedua secara *in vitro*, kanal natrium tidak selamanya ada pada membran sel yang diperiksa.<sup>32</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 diatas, efek antiinflamasi dari lidokain mungkin diakibatkan oleh efek langsung pada makrofag dan fungsi sel granulosit PMN, dan sebagai tambahan pada penghambatan dari beberapa marker pada kaskade inflamasi.<sup>32</sup>

Asam arakhidonat (dilepaskan dari fosfolipid) dan generasi eicosanoid 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 *in vitro* 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>32</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>32</sup>

### **2.11. Magnesium Sulfat**

Magnesium Sulfat (MgSO<sub>4</sub>) digunakan secara luas pada bidang obstetri selama beberapa dekade sebagai obat tokolitik, untuk pencegahan dan penanganan eklampsia. Magnesium merupakan mikronutrien yang terlibat dalam berbagai proses biokimia dan fisiologis. Magnesium dapat merelaksasi otot polos, yang

berpotensi mempengaruhi endotel serebral yang membentuk sawar darah otak, dan mempengaruhi fungsi neurologis melalui perannya sebagai antagonis NMDA.<sup>33</sup>

#### **a) Farmakokinetik**

Magnesium merupakan kation penting yang terlibat dalam banyak proses fisiologis manusia yang meregulasi saluran  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  yang tergantung voltase. Pemberian secara intravena dari  $\text{MgSO}_4$  memberikan mula kerja yang cepat, dengan efek puncak dalam 10 menit dan durasi kerja 30 menit. Distribusinya 99% ke intraseluler (53% hingga 60% ditemukan di jaringan tulang) dan 1% di ekstrasel (60% terionisasi, 30% terikat protein dan 10% kompleks anion). Eliminasi terutama di ginjal (80%), 95% direabsorpsi (10-15% di tubulus kontortus distal dan sisanya di ansa Henle), dengan hanya 3-5% dieliminasi di urin.<sup>15,34</sup>

#### **b) Farmakodinamik**

Magnesium sulfat mempunyai beberapa mekanisme kerja seperti inhibisi pompa ATPase sodium dan potasium, antagonisme kompetitif kanal kalsium dengan karakteristik penghambatan pelepasan asetilkolin prasinapsis dan peningkatan ambang batas potensial aksi pascasinapsis, menghambat pelepasan katekolamin dari glandula adrenal dan terminal saraf adrenergik sehingga menurunkan pelepasan sitokin (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  dan substansi P) dan inhibisi agregasi platelet; antagonisme nonkompetitif pada reseptor NMDA.<sup>34</sup>

Pada praktik klinis anestesi dan manajemen nyeri, magnesium mempunyai efek analgesia yang terutama terkait dengan regulasi influks kalsium ke dalam sel dan antagonisme reseptor NMDA di sistem saraf pusat. Magnesium memblok reseptor NMDA dan menghambat sinaps glutamanergik yang menghasilkan efek antinosiseptif. Selain itu pemberian magnesium mempotensiasi efek dari obat hipnotik dan mengurangi variabilitas hemodinamik selama pembedahan dan mengurangi konsumsi opioid pascabedah. Efek antinosiseptif magnesium sulfat dihasilkan sebagian oleh inhibisi dari masuknya kalsium ke dalam sel dengan menghambat reseptor NMDA. Reseptor NMDA adalah reseptor asam amino eksitatori yang terlibat dalam pemrosesan nyeri, menuju pada sensitisasi sistem

saraf pusat terhadap stimulus nyeri. Obat yang bekerja melawan reseptor ini, menunjukkan penurunan sensitisasi sentral dan menurunkan pengalaman nyeri.<sup>15,35</sup>

Rubio dkk melaporkan pada penelitian meta analisisnya bahwa pemberian MgSO<sub>4</sub> pada perioperatif berperan sebagai obat koadjuvan yang mampu menurunkan kebutuhan obat anestesi. Dosis yang digunakan yaitu dosis awal 30-50 mg/kgBB diberikan 15 menit sebelum induksi diikuti pemberian 6-25 mg/kgBB/jam secara kontinyu. Selain efeknya sebagai adjuvan anestetik, MgSO<sub>4</sub> juga meningkatkan analgesia pascabedah, stabilitas hemodinamik pada pembedahan kardiak dan thoraks seperti halnya pada peokromositoma dan tumor yang mensekresi katekolamin lainnya. Selain itu memberikan stabilitas hemodinamik saat laringoskopi dan intubasi orotrakeal dan pada situasi dengan risiko hipertensi. Dosis induksi hingga 40 mg/kgBB dan pemberian kontinyu 8 mg/kgBB/jam secara signifikan mengurangi kebutuhan fentanyl intra dan pascabedah.<sup>15,36</sup>

## **2.12. Unit Perawatan Pasca Anestesi (UPPA)**

Semua pasien yang mendapatkan anestesi memerlukan pemantauan di UPPA sebelum meninggalkan kamar operasi ke ruang perawatan. Pulih sadar dari anestesi umum idealnya ditandai dengan banggunya pasien dengan bertahap dan mulus pada kondisi sekitar yang terkontrol. Di UPPA pasien diawasi oleh ahli anestesi dan dibantu perawat dan dinilai kesiapannya untuk meninggalkan kamar operasi. Pasien tidak dapat meninggalkan kamar operasi sebelum jalan napas paten, ventilasi dan oksigenasi yang adekuat, dan hemodinamik yang stabil.<sup>4</sup>

Pada anestesi dengan obat inhalasi, kecepatan pulih sadar berbanding lurus dengan ventilasi alveolar, namun berbanding terbalik dengan keterlarutan dari obat tersebut. Hipoventilasi menghambat pulih sadar dari obat inhalasi. Begitu durasi dari anestesi meningkat, pulih sadar juga tergantung pada ambilan jaringan yang dipengaruhi oleh solubilitas obat anestesi, konsentrasi rata-rata yang digunakan, dan durasi paparan terhadap obat anestesi. Pulih sadar pada pemakaian obat anestesi intravena utamanya tergantung pada redistribusi dibandingkan metabolisme dan eliminasi. Namun, pada pemberian dosis total yang meningkat efek kumulatif

menjadi berpengaruh bermakna secara klinis dalam memengaruhi lama pulih sadar.<sup>4</sup>

Penyebab terbanyak dari keterlambatan pulih sadar adalah efek dari residu obat anestesi. Penyebab lain yang dapat ditemukan antara lain hipotermia, gangguan metabolik yang cukup bermakna, dan *stroke* perioperatif. Kriteria standar untuk memindahkan pasien dari unit perawatan pasca anestesi antara lain pasien mudah dibangunkan, orientasi penuh terhadap lingkungan sekitar, mampu menjaga jalan napas, tanda vital stabil paling tidak selama 15-30 menit, mampu meminta bantuan apabila diperlukan, dan tidak ada komplikasi pembedahan yang nyata (contoh : perdarahan aktif).<sup>4</sup>

Tabel 3. Skor Pemulihan Aldrette Pascaanestesi.

Kriteria awal	Kriteria modifikasi	Nilai
<b>Warna</b>	<b>Oksigenasi</b>	
Pink	SpO <sub>2</sub> >92% pada udara ruang	2
Pucat	SpO <sub>2</sub> > 90% dengan oksigen	1
Sianosis	SpO <sub>2</sub> <90% dengan oksigen	0
<b>Respirasi</b>		
Dapat bernapas dalam dan batuk	Bernapas dalam dan batuk secara bebas	2
Napas dangkal namun adekuat	Napas sesak, dangkal, atau terbatas	1
Apnea atau obstruksi	Apnea	0
<b>Sirkulasi</b>		
Tekanan darah dalam rentang 20% nilai normal	Tekanan darah $\pm$ 20 mmHg dari nilai normal	2
Tekanan darah dalam rentang 20% hingga 50% nilai normal	Tekanan darah $\pm$ 20-50 mmHg dari nilai normal	1
Tekanan darah berbeda hingga >50% dari nilai normal	Tekanan darah lebih dari $\pm$ 50 mmHg dari nilai normal	0
<b>Kesadaran</b>		
Sadar, awas, dan terorientasi	Sadar penuh	2
Mudah dibangunkan namun segera tertidur kembali	Mudah dibangunkan oleh panggilan	1
Tidak ada respon	Tidak responsif	0
<b>Aktivitas</b>		
Menggerakkan semua ekstremitas	Menggerakkan semua ekstremitas	2
Menggerakkan dua ekstremitas	Menggerakkan dua ekstremitas	1
Tidak ada gerakan	Tidak ada gerakan	0
Pasien dapat dipindahkan dari unit perawatan pascaanestesi secara ideal apabila skor total 10, namun skor minimum 9 dapat mencukupi.		

Dikutip dari Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Postanesthesia care. In: Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology, 6<sup>th</sup> Ed. McGraw and Hill;2018. p.2042-71.

Pada pembedahan ambulatori, fentanyl merupakan salah satu obat analgesik yang sering digunakan. Fentanyl intravena bekerja secara cepat dan tidak mempunyai metabolit aktif. Ketika pasien dibangunkan dari anestesi dan diberikan dosis berulang opioid pada saat pembedahan, pasien biasanya mengalami sedasi, mual, dan muntah yang dapat memperlambat pemulihan. Ketika pasien memerlukan tambahan opioid intravena pada UPPA untuk menangani nyeri moderat hingga berat, pemanjangan lama tinggal di unit pasca anestesi tidak dapat dihindarkan.<sup>37</sup>

### **2.13. Mual Muntah Pascabedah ( MMPB )**

MMPB dapat menyebabkan keterlambatan pemulangan dari unit perawatan pascaanestesi, kejadian masuk ke rumah sakit yang tidak diinginkan, peningkatan insidensi aspirasi pulmonal, serta rasa tidak nyaman postoperatif yang signifikan. Oleh karena itu kemampuan untuk mengidentifikasi pasien risiko tinggi yang memerlukan intervensi profilaksis dapat memperbaiki kualitas perawatan pasien serta kepuasan pasien di UPPA.<sup>38</sup>

Tanpa profilaksis, MMPB terjadi pada sekitar 20-30% populasi pasien operasi umum, dan 70-80% pasien dengan faktor risiko predisposisi. Durasi MMPB akan meningkat seiring dengan durasi anestesi. Jika risikonya cukup tinggi, maka obat antiemetik profilaksis akan diberikan serta dimulai strategi untuk mengurangi insidensinya. *Society of Ambulatory Anesthesia (SAMBA)* membuat sebuah sistem skoring risiko sederhana yang menggunakan poin-poin untuk faktor risiko spesifik, serta membuat pedoman untuk membantu penatalaksanaan pasien risiko tinggi.<sup>4</sup>

Tabel 4. Faktor Risiko Mual dan Muntah Pascabedah (MMPB).

Faktor Anestesi	Faktor Pasien	Faktor Operasi
1. Zat uap	1. Jenis kelamin wanita	1. Prosedur operasi yang lama
2. Nitrogen oksida	2. Riwayat MMPB atau <i>motion sickness</i>	2. Tipe operasi tertentu: intra-abdominal; ginekologi mayor; laparoskopik; payudara; telinga, hidung, tenggorokan; strabismus; intracranial
3. Opioid	3. Nyeri	
4. Neostigmine dosis tinggi	4. Tingkat anxietas tinggi	

Dikutip dari Nicholau D. Postanesthesia Recovery. In: Basics of Anesthesia. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 643-4.

#### 2.14. IL-6

IL-6 merupakan anggota dari sitokin pro-inflamasi, menginduksi dari ekspresi berbagai protein yang bertanggung jawab terhadap inflamasi akut, dan memainkan peran penting pada proliferasi dan diferensiasi dari sel manusia. IL-6 merupakan glikopeptida dengan ukuran 25 kDa yang terdiri dari 184 asam amino. Monosit dan makrofag merupakan penghasil utama dari IL-6, namun juga dihasilkan oleh sel T, sel B, hepatosit, sel endotelial, fibroblas, keratinosit, sel mesangial, dan adiposit, dan beberapa jenis tumor. IL-6 merupakan sitokin pleiotropik dan dapat mempengaruhi beberapa proses imun dan proses fisiologis, seperti pembentukan protein fase akut (contoh: *C-reactive protein*, hepcidin), inflamasi, respon imun spesifik antigen, hematopoiesis, apoptosis, diferensiasi, dan metabolisme selular. Deregulasi, peningkatan ekspresi telah dikaitkan dengan patogenesis dari beberapa penyakit seperti proses inflamasi kronis, penyakit autoimun, dan perkembangan tumor.<sup>39</sup>

Stimulasi sel oleh IL-6 dimulai saat berikatannya IL-6 ke reseptor IL-6 (IL-6R) yang termasuk pada reseptor sitokin tipe 1. Kompleks dari IL-6 dan IL-6R kemudian dikaitkan dengan reseptor protein kedua, glikoprotein-130 (gp130) yang kemudian berdimer dan menginisiasi sinyal selular. Stimulasi hepatosit oleh IL-6 menghasilkan inisiasi dari respon fase akut dan pelepasan protein fase akut,

termasuk CRP, serum amyloid A, haptoglobin, ferritin, dan fibrinogen. Peningkatan protein fase akut merupakan tanda dari inflamasi dan rutin diukur ketika menilai inflamasi pada praktik klinis. Pada pasien yang menjalani pembedahan elektif, peningkatan IL-6 dapat dideteksi pada 90 menit setelah insisi dan dapat bertahan selama beberapa jam. Pelepasan sitokin ini berhubungan dengan luasnya trauma yang diakibatkan pembedahan. Pada beberapa peneliti melaporkan adanya peningkatan level plasma IL-6 selama beberapa hari dan dikaitkan dengan disfungsi organ multipel. Gebhard dkk melaporkan peningkatan IL-6 segera setelah trauma, dan berkorelasi sangat erat dengan skor keparahan trauma pada 6 jam setelah admisi rumah sakit.<sup>40,41</sup>

### 2.15. IL-10

IL-10 adalah sitokin imun regulasi multifungsional dengan efek immunosupresi dan antiangiogenik yang dihasilkan sel imun termasuk makrofag, limfosit T, dan sel NK. IL-10 sebelumnya dikenal dengan faktor inhibisi sintesis sitokin, merupakan sitokin antiinflamasi poten yang menghambat ekspresi gen, sintesis sitokin sel T/makrofag, dan kapasitas presentasi antigen. Peran IL-10 pada kanker masih belum dipahami dengan jelas. IL-10 mempunyai aktivitas pro dan anti tumor. IL-10 menunjukkan aktivitas regresi tumor akibat peningkatan aktivitas sel NK, namun beberapa penelitian juga menunjukkan IL-10 menurunkan respon imun melawan kanker. Walaupun aktivitas pro tumor dari IL-10 diketahui, namun IL-10 masih dominan mempunyai efek anti tumor. Beberapa mekanisme yang diajukan mengenai aktivitas anti tumor IL-10 adalah aktivasi sel NK, aktivasi sinergistik dari limfosit T sitotoksik untuk pemeliharaan respon anti tumor yang dimediasi sel CD8<sup>+</sup> dan CD4<sup>+</sup>, penguatan dari ekspresi antigen major *histocompatibility complex* (MHC) untuk menjaga kerentanan sel kanker terhadap sel NK. IL-10 eksogen khususnya PEG-IL-10 berikatan dengan reseptor IL-10 dan memberikan efek regresi tumor.<sup>42-44</sup>

IL-10 dihasilkan oleh sel Th2 dan menunjukkan aktivitas inhibisi produksi sitokin dari sel Th1. IL-10 menginhibisi sekresi interferon- $\gamma$  oleh sel Th1 yang melalui kerjanya pada fungsi *antigen presenting cell* (APC) pada makrofag dan

inhibisi produksi sitokin oleh makrofag dan sel dendritik. IL-10 mempengaruhi 3 fungsi penting dari monosit/makrofag: pelepasan mediator imun, presentasi antigen, dan fagositosis. Secara singkat, IL-10 menekan semua fungsi monosit/makrofag yang berperan positif pada imunitas bawaan dan adaptif. Pada waktu yang bersamaan, IL-10 juga meningkatkan fungsi inhibitori, toleransi, dan fungsi pemangsa dari sel ini. IL-10 menghambat pelepasan mediator proinflamasi dari monosit dan makrofag sehingga menghambat juga sekresi TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, G-CSF dan GM-CSF yang dicetuskan oleh LPS dan IFN- $\gamma$ . Sehingga IL-1- secara drastis menurunkan aksi dari mediator yang berperan dalam imunitas bawaan. Lebih jauh, IL-10 menghambat presentasi antigen dari monosit/makrofag.<sup>45,46</sup>

IL-10 dihasilkan lebih lambat dibandingkan mediator proinflamasi. Sehingga, mempunyai peran fisiologis dalam membatasi dan mencegah respon imun berlebih dan membatasi kerusakan. Pada tikus coba dengan defisiensi IL-10 menunjukkan inflamasi intestinal letal sebagai tanda reaksi imun berlebih terhadap antigen normal intestinal dari bakteri komensal. Efek immunosupresi dari IL-10 menuju pada pandangan bahwa keberadaannya pada kanker memfasilitasi pelepasan imunitas tumor. Pada beberapa penelitian hewan coba, kelebihan ekspresi IL-10 menyebabkan kegagalan untuk mengontrol tumor imunogenik dan blokade IL-10R $\alpha$  meningkatkan keuntungan terapeutik dari kemoterapi pada model kanker payudara. Namun, terdapat juga beberapa penelitian yang menunjukkan bukti awal efek protektif IL-10 pada kanker. Baik overekspresi dan pemberian IL-10 telah dilaporkan berkaitan dengan penyusutan dan penolakan terhadap tumor. *Pegylated* IL-10 manusia yang dikembangkan menunjukkan efek menginduksi imunitas sel T CD8 pada pasien tumor padat. Sehingga terapi IL-10 pada beberapa tipe kanker dapat berguna sebagai imunoterapi dengan mempotensiasi aktivitas antitumor sel T CD8. Salah satu aktor yang dapat menjelaskan perbedaan temuan ini yaitu perbedaan target sel IL-1- pada tumor yang berbeda (contohnya, myeloid dan sel T), atau perbedaan respon sel T terhadap IL-10 pada tingkat efektor yang berbeda.<sup>45,46</sup>