

**DEPARTEMEN ILMU ANESTESI
PERAWATAN INTENSIF DAN MANAJEMEN NYERI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

HASIL PENELITIAN

November 2022

**EFEK *TRANSVERSUS ABDOMINIS PLANE* (TAP) BLOK UNTUK
MANAJEMEN NYERI *POST OPERASI* PADA PROSEDUR
*SECTIO CAESAREA***

(Tinjauan terhadap Kadar *Nerve Growth Factor*, Kadar Prostaglandin, dan Intensitas Nyeri)



Oleh
dr. Ahmad Muhtadir
NIM:
C135172002

Pembimbing 1:
Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-KMN-KAO

Pembimbing 2:
dr. Ratnawati, Sp.An-KMN

Pembimbing Statistik:
Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS

**DIBAWAKAN SEBAGAI TUGAS AKHIR PADA
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

**EFEK TRANSVERSUS ABDOMINIS PLANE (TAP) BLOK UNTUK MANAJEMEN
NYERI POST OPERASI PADA PROSEDUR SECTIO CAESAREA**
(Tinjauan terhadap Kadar *Nerve Growth Factor*, Kadar Prostaglandin, dan Intensitas Nyeri)

Disusun dan diajukan oleh:

Ahmad Muhtadir
C135172002

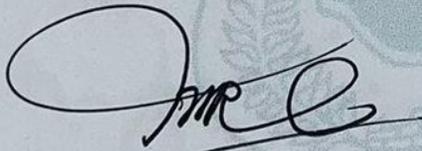
Pada tanggal 8 November 2022

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

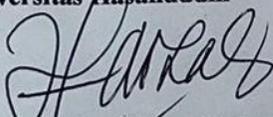


Prof. DR. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp. An-KMN-KAO
NIP. 19590323 198702 1 001



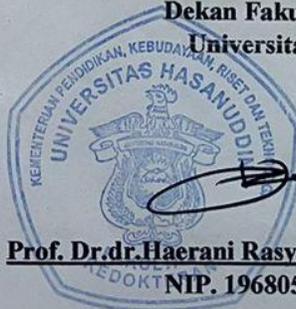
Dr. Ratnawati, Sp. An-KMN
NIP. 19720511 200112 2 001

Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr.dr. Haizah Nurdin, M. Kes, Sp.An-KIC
NIP. 19810411 201 404 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr.dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ahmad Muhtadir

NIM : C135172002

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, 8 November 2022

Yang membuat pernyataan



Ahmad Muhtadir

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur senantiasa kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Mahakuasa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga tesis penelitian dengan judul “Efek *Transversus Abdominis Plane* (TAP) Blok Untuk Manajemen Nyeri *Post Operasi* Pada Prosedur *Sectio Caesarea*”

Dengan selesainya tugas akhir ini, ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kami sampaikan kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc, selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Ibu Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Sc, SpPD-KGH, SpGK, FINASIM, selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Bapak dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med.,Ph.D., Sp.GK(K). selaku wakil dekan bidang akademik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Bapak Prof. DR. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-KMN-KAO selaku pembimbing I dan Ibu dr. Ratnawati, Sp.An-KMN selaku pembimbing II serta Bapak Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS selaku pembimbing III atas kesabaran dan ketekunan dalam menyediakan waktu untuk menerima konsultasi peneliti.
5. Bapak Prof. dr. A. Husni Tanra, Ph.D, Sp.An, dr. Alamsyah Ambo Ala Husain, 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. Seluruh keluarga, orang tua, mertua, istri dan anak-anakku yang telah memberikan dorongan dan dukungan baik moral, materil, serta doa yang tulus.
7. Semua pihak yang telah membantu dalam rangka penyelesaian penelitian ini, baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis berharap semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Anestesi dan Terapi Intensif serta kepentingan masyarakat, bangsa, dan negara. Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih banyak kekurangan, dengan demikian penulis memohon saran dan masukan demi kesempurnaan penelitian ini.

Makassar, November 2022

dr. Ahmad Muhtadir

ABSTRAK

Ahmad Muhtadir, Efek *Transversus Abdominis Plane* (TAP) Blok Untuk Manajemen Nyeri *Post* Operasi Pada Prosedur *Sectio Caesarea* (dibimbing oleh **Muh. Ramli Ahmad** dan **Ratnawati**)

Latar Belakang: Nyeri pascabedah seksio caesarea merupakan permasalahan sangat penting yang dihadapi pada pasien pascabedah. Blok TAP sebagai bagian dari multimodal analgesia memberikan analgesia yang aman dan efektif pada pasien yang menjalani prosedur seksio caesarea (SC) dapat menurunkan penggunaan opioid, mempercepat waktu mobilisasi dan mengurangi lama perawatan.

Tujuan: mengetahui efek blok TAP terhadap intensitas nyeri dan kadar NGF pascabedah seksio caesarea.

Metode: Penelitian ini menggunakan pendekatan uji klinis acak tersamar tunggal. Sampel terdiri atas 2 kelompok yakni T1 (kelompok yang tidak mendapatkan blok TAP) dan T2 kelompok yang mendapatkan blok TAP dengan *Bupivacain* isobarik 0.25% 20 cc setiap sisi pada kedua sisi perut) dengan jumlah sampel masing-masing 20 orang. Data dianalisis menggunakan uji statistik *Mann-Whitney U test* dan *Wilcoxon Z test* dengan tingkat kemaknaan $\alpha=0,05$.

Hasil Penelitian: terdapat perbedaan yang bermakna antara NRS diam dan gerak pada jam ke 2, jam ke 4, jam ke 6 dan jam ke 12 pascabedah SC antara kelompok T1 dan T2 ($p < 0,05$). Ditemukan perbedaan bermakna kadar NGF pada kelompok kontrol dan intervensi pada 6 jam pascabedah SC ($p < 0,05$).

Simpulan: Blok TAP menurunkan derajat nyeri dan kadar NGF pascabedah seksio caesarea

Kata kunci: nyeri pascabedah, nerve growth factor, Blok TAP

ABSTRACT

Ahmad Muhtadir, The Effect of Transversus Abdominis Plane (TAP) Block on the Degree of Pain and Levels of Nerve Growth Factor (NGF) for Postoperative Cesarean Section (CS) (dibimbing oleh **Muh. Ramli Ahmad** dan **Ratnawati**)

Background: Pain after caesarean section is a very important problem faced by postoperative patients. TAP block as part of multimodal analgesia provides safe and effective analgesia in patients undergoing caesarean section (CS) procedures, which can reduce opioid use, speed up mobilization time and reduce length of stay.

Objective: To determine the effect of TAP block on the degree of pain and levels of NGF after cesarean section.

Methods: This study used a single-blind randomized clinical trial approach. The sample consisted of 2 groups, namely T1 (the group that did not receive TAP Block) and T2 (the group that received TAP Block with 0.25% isobaric Bupivacaine 20 cc each side on both sides of the abdomen) with 20 samples each. The data were analyzed using the Mann-Whitney U test and the Wilcoxon Z test with a significance level of $=0.05$.

Results: there was a significant difference between stationary and moving NRS at 2 hours, 4 hours, 6 hours and 12 hours after CS between groups T1 and T2 ($p < 0.05$). It was found that there were differences in NGF levels in the control and intervention groups at 6 hours after CS ($p < 0.05$).

Conclusion: TAP Block reduces the degree of pain and levels of NGF after caesarean section

Keywords: postoperative pain, nerve growth factor, TAP block

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI.....	viii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Hipotesis.....	3
1.4 Tujuan Penelitian	3
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Nyeri Pembedahan.	5
2.2 Sectio Sesarea.....	10
2.3 Penanganan Nyeri Perioperatif Pada <i>sectio caesarea</i>	11
2.3.1 Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS).....	12
2.4 Pertimbangan Maternal dan Fetal	15
2.5 Anatomi.....	16
2.6 Tap Blok.....	19
2.7 Efektivitas Blok <i>Transversus Abdominis Plane</i> Pasca Operasi Caesar	20

2.8 Komplikasi	21
2.9 Teknik – Teknik TAP Blok.....	22
2.10 Bupivacaine.....	24
BAB III KERANGKA TEORI	35
BAB IV KERANGKA KONSEP	36
BAB V METODE PENELITIAN.....	37
5.1 Desain Penelitian.....	37
5.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	37
5.2.1 Tempat Penelitian.....	37
5.2.2 Waktu Penelitian	37
5.3 Populasi dan Sampel Penelitian	37
5.3.1 Populasi Penelitian.....	37
5.3.2 Sampel Penelitian.....	37
5.4 Perkiraan Besar Sampel	38
5.5 Kriteria Inklusi, Eksklusi Dan Drop Out	38
5.5.1 Kriteria Inklusi	38
5.5.2 Kriteria Eksklusi.....	39
5.6 Kriteria Drop Out	39
5.7 Ijin Penelitian Dan Kelaikan Etik	39
5.8 Metode Kerja.....	40
5.8.1 Alokasi sampel.....	40
5.8.2 Cara kerja	40
5.9 Identifikasi Dan Klasifikasi Variabel.....	41

5.9.1 Identifikasi Variabel.....	41
5.10.2. Klasifikasi variabel.....	42
5.10 Definisi Operasional	43
5.11 Kriteria Objektif	44
5.12 Pengolahan dan Analisis Data.....	45
5.13 Jadwal Penelitian.....	46
5.14 Personalia Penelitian	46
5.15 Alur Peneitian.....	47
BAB VI HASIL PENELITIAN	48
6.1 Karakteristik Sampel.....	48
6.2 Skor Nyeri (NRS).....	48
6.3 Kadar Nerve Growth Factor.....	49
6.4 Kadar Prostaglandin	52
BAB VII PEMBAHASAN	56
7.1 Karakteristik Sampel.....	56
7.2 Skor Nyeri (NRS).....	56
7.3 Kadar Nerve Growth Factor.....	57
7.4 Kadar Prostaglandin	59
BAB VIII PENUTUP.....	61
8.1 KESIMPULAN.....	61
8.2 SARAN	61
DAFTAR PUSTAKA	62

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri *post* operasi merupakan permasalahan sangat penting yang dihadapi pada pasien *post* operasi. Nyeri *post* operasi akan mempengaruhi sistem kardiovaskuler, respirasi, dan endokrin yang berhubungan dengan komplikasi *post* operasi. Meskipun pengetahuan kita tentang mekanisme nyeri *post* operasi sudah mengalami banyak kemajuan, namun pengelolaan nyeri *post* operasi belum optimal dan masih sering terabaikan. Kontrol nyeri *post* operasi yang baik dihubungkan dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang lebih rendah, serta waktu rawat inap yang lebih singkat sehingga mengurangi biaya perawatan di rumah sakit.¹

Nyeri *post* operasi merupakan reaksi fisiologis kompleks terhadap cedera jaringan, distensi viseral, serta respons penyakit yang dirasakan pasien sebagai suatu pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan. Setiap pembedahan akan menimbulkan konsekuensi nyeri, baik nyeri yang ditimbulkan oleh kerusakan jaringan itu sendiri maupun nyeri yang ditimbulkan akibat respon inflamasi dan trauma jaringan. Nyeri *post* operasi 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*). Sensitisasi *post* operasi akan mengakibatkan penderitaan bagi pasien sehingga pada akhirnya dapat meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas *post* operasi, oleh karena itu pengelolaan nyeri *post* operasi harus ditujukan ke arah pencegahan dan juga meminimalkan terjadinya proses sensitisasi. Pengelolaan nyeri *post* operasi akan menjadi optimal jika kedua proses tersebut dapat dihambat.²

Beberapa teknik baru telah dikembangkan untuk mengelola rasa sakit setelah operasi *sectio caesarea*, seperti blok quadratus lumborum; anestesi lokal lepas lambat; dan pendekatan nonfarmakologis. Selain itu, dalam dekade terakhir, perhatian telah bergeser untuk mengurangi penggunaan opioid dan menerapkan protokol untuk meningkatkan pemulihan setelah operasi *sectio caesarea*. Oleh karena itu, tinjauan sistematis terbaru tentang intervensi analgesik untuk manajemen nyeri *post* operasi *sectio caesarea* elektif dilakukan dengan menggunakan anestesi neuraksial dan blok saraf perifer.³

Transversus abdominis plane blok (TAP blok) sebagai blok saraf perifer memberikan analgesia pada area dinding abdomen. TAP blok cukup aman dan efektif untuk menghasilkan efek analgesia pada dinding abdomen yang dipersarafi cabang saraf setinggi T7-L1. TAP Blok sebagai bagian dari multimodal analgesia memberikan analgesia yang aman dan efektif pada pasien yang menjalani prosedur *sectio caesarea* karena dapat menurunkan penggunaan opioid, mempercepat waktu mobilisasi dan mengurangi hari rawat inap sama dengan pasien normal.³

Bupivacaine adalah anestesi lokal amida kerja panjang pertama. Struktur kimianya membuat bupivakain secara signifikan lebih hidrofobik daripada mepivakain dan lidokain, lebih lambat dalam onset tetapi memiliki durasi yang lebih lama.⁴

Nerve growth factor (NGF) ditemukan lebih dari setengah abad yang lalu, awalnya diketahui sebagai substans yang memicu pertumbuhan sel saraf pada embrio ayam. Setelah protein ini dimurnikan baru kemudian diketahui bahwa masih termasuk dalam keluarga dari protein neurotrophin, yang juga terdiri dari *brain derived neurotrophic factor* (BDNF), *neurotrophin-3* (NT-3), dan *neurotrophin-4/5* (NT-4-5). Semua protein ini mempromosikan pertumbuhan dan keselamatan dari berbagai elemen dari sistem saraf perifer. Pada manusia, kadar NGF meningkat pada berbagai kondisi nyeri akut dan kronik. Hubungan fungsional antara peningkatan kadar NGF dan nyeri telah ditemukan melalui berbagai macam studi pada hewan dan manusia.^{5,6}

Prostaglandin merupakan senyawa lipid yang diturunkan secara enzimatik dari asam lemak. Prostaglandin dengan cepat dimetabolisme, bertindak secara lokal dan

terlibat dalam banyak proses yang menyebabkan inflamasi setelah cedera, mengatur kontraksi uterus, mempengaruhi vasokonstriksi dan vasodilatasi, dan terlibat dalam agregasi trombosit. Prostanoid, metabolit asam arakidonat melalui jalur siklooksigenase (COX), adalah mediator lipid yang paling terkenal yang berkontribusi terhadap nyeri inflamasi. Diantara prostanoid, prostaglandin E2 (PGE2), dan, mungkin, PGI2 memiliki dampak terbesar pada pemrosesan sinyal rasa sakit.⁷

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini:

1. Apakah TAP Blok dapat menurunkan kadar NGF, Kadar Prostaglandin dan intensitas untuk nyeri *post* operasi pada prosedur *sectio caesarea*?

1.3 Hipotesis

Penelitian ini memiliki hipotesis:

1. Pemberian TAP Blok menurunkan kadar NGF, Prostaglandin dan intensitas nyeri *post* operasi pada prosedur *sectio caesarea*

1.4 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah:

Mengetahui efek TAP Blok untuk manajemen nyeri *post* operasi pada prosedur *sectio caesarea*

1. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui intensitas nyeri pada subjek *sectio caesarea* yang diberikan terapi TAP Blok
- b. Mengetahui intensitas nyeri pada subjek *sectio caesarea* yang tidak diberikan terapi TAP Blok

- c. Mengetahui kadar *Nerve Growth Factor* pada subjek *sectio caesarea* yang diberikan terapi TAP Blok
- d. Mengetahui kadar *Nerve Growth Factor* pada subjek *sectio caesarea* yang tidak diberikan terapi TAP Blok
- e. Mengetahui kadar Prostaglandin pada subjek *sectio caesarea* yang diberikan terapi TAP Blok
- f. Mengetahui kadar Prostaglandin pada pasien *sectio caesarea* yang tidak diberikan terapi TAP Blok

1.5 Manfaat Penelitian

1. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan dampak pada kemajuan pelayanan anestesi di masa yang akan datang.

2. Manfaat Ilmiah

Penelitian ini dapat dijadikan dasar untuk penelitian selanjutnya mengenai efektifitas TAP Blok untuk manajemen nyeri *post* operasi pada prosedur *sectio caesarea*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nyeri Pembedahan.

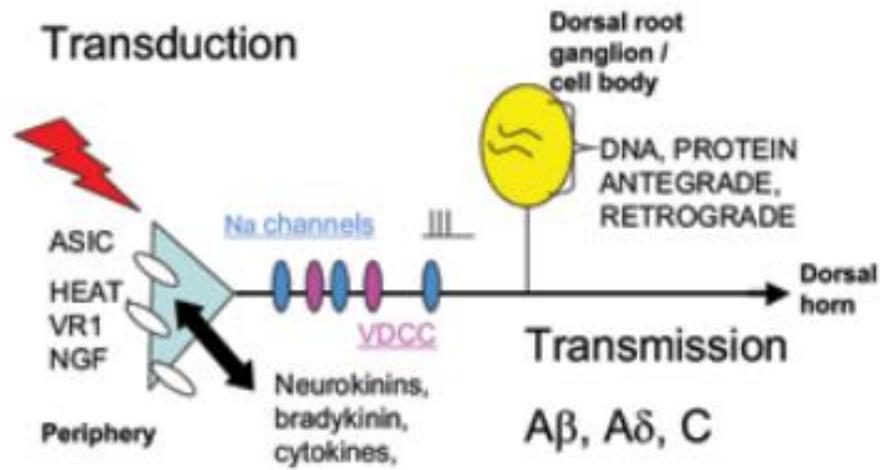
Pembedahan merupakan suatu peristiwa yang bersifat bifasik terhadap tubuh yang berimplikasi pada pengelolaan nyeri. Pertama, selama operasi berlangsung, terjadi kerusakan jaringan tubuh yang menghasilkan suatu stimulus noksius. Kedua, terjadi respon inflamasi pada jaringan tersebut pascabedah yang bertanggung 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 masa pembedahan dan *post* operasi 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 *post* operasi 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).^{8,9}

Pola perilaku nyeri setelah insisi bedah pada hewan pengerat mengindikasikan terjadinya sensitisasi perifer dan sentral. Berbagai model studi pada hewan telah dikembangkan untuk mengidentifikasi fondasi neurobiologis untuk membantu memahami lebih baik patofisiologi dari nyeri *post* operasi dan terjadinya sensitisasi nyeri yang dicetuskan oleh pembedahan. Model nyeri insisi yang dikembangkan oleh

Brennan *et al.* dan Pogatzki-Zahn *et al.* mendemonstrasikan rangsangan nosiseptif *post* insisi mengakibatkan perubahan selular dan molekular yang berbeda dari model nyeri lainnya. Banyak yang mengalami nyeri kronik setelah pembedahan yang mana dapat diakibatkan, atau paling tidak sebagian diakibatkan oleh karena kurang adekuatnya terapi nyeri akut *post* operasi. Salah satu alasan kurang adekuatnya terapi adalah keterbatasan translasi dari penemuan ilmiah dasar dan klinis ke dalam praktek klinis. Telah diketahui bahwa nyeri *post* operasi tidak hanya melibatkan respon inflamasi atau hanya terisolasi pada cedera nervus, namun sering kali merupakan gabungan dari keduanya. Telah dipahami dengan baik bahwa intensitas nyeri yang dihasilkan oleh cedera jaringan tergantung oleh dua komponen. Yang pertama berhubungan langsung dengan intensitas input nosiseptif yang dihasilkan dari insisi. Yang kedua secara spesifik didukung oleh mekanisme sensitisasi perifer dan sentral yang meningkatkan sensasi nyeri *post* insisi untuk level input nosiseptif tertentu.^{1,10}

Terdapat 4 proses yang terjadi pada nosiseptif:^{11,12}

1. Proses transduksi, merupakan proses pengubahan rangsang nyeri menjadi suatu aktifitas listrik yang akan diterima di ujung saraf oleh reseptor khusus oleh neuron afferen primer. Rangsang ini dapat berupa rangsang mekanik (tekanan), mediator inflamasi (prostaglandin, *nerve growth factor*, sitokin, interleukin), ATP (adenosine triphosphate), proton dan suhu yang akan ditransduksi oleh reseptor spesifik seperti *acid sensing ion channels* (ASIC) sebagai reseptor temperatur, Transient receptor potential cation channel (TRP), *tyrosine kinase* (TrkA) sebagai reseptor inflamasi atau reseptor tekanan. Awal kerusakan dan inflamasi menyebabkan serabut C dan A δ mengalami perubahan yang disebut *sensitisasi*, peningkatan aktivitas nosiseptor dan perubahan aktivitas kanal ion dan reseptor membran. Proses transduksi ini dapat dihambat oleh NSAID dan gabapentin.



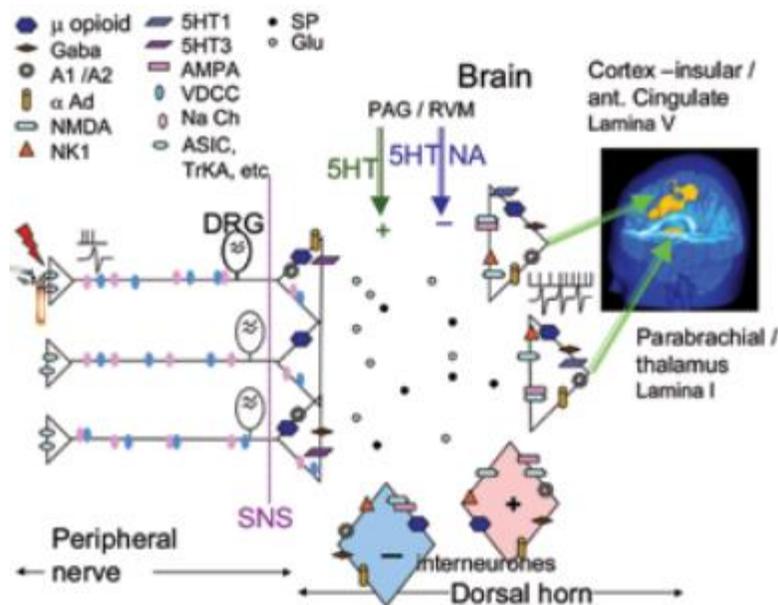
Gambar 1. Transduksi ¹¹

2. Proses transmisi, merupakan penyaluran isyarat listrik yang terjadi pada proses transduksi melalui serabut A δ bermielin dan serabut C tak bermielin melalui *sodium channels* (NaCh) dan *voltage gated calcium* (VDCC) and *potassium channels* dari neuron perifer ke dorsal root ganglion dan dorsal horn di medula spinalis. Proses ini dapat dihambat oleh obat anestesi lokal.

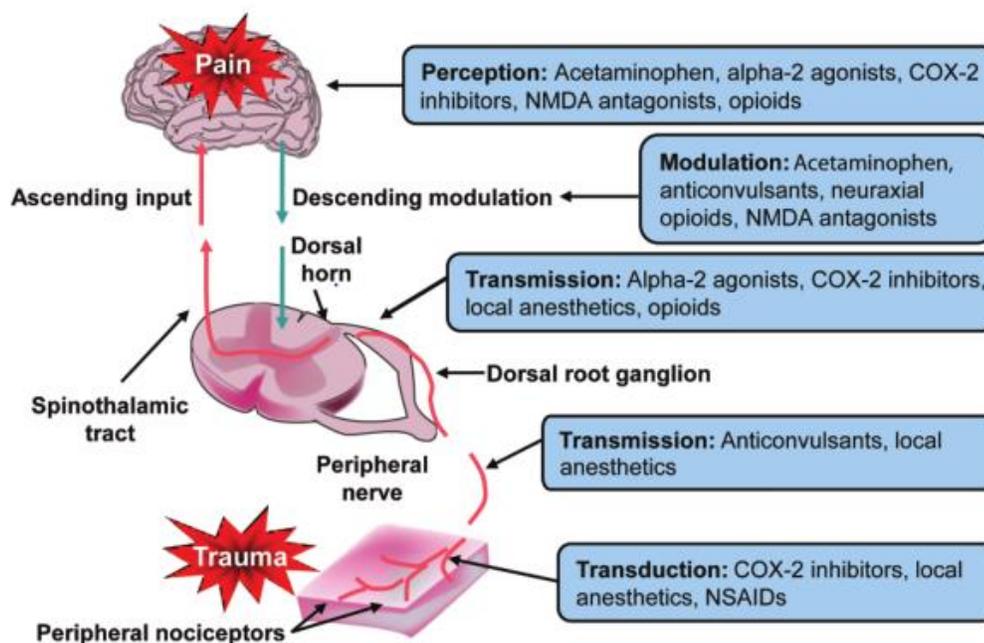
3. Proses modulasi adalah proses interaksi antara sistem analgesia endogen yang dihasilkan oleh tubuh dengan isyarat nyeri yang masuk di dorsal horn medula spinalis. Neurotransmitter seperti substans P (SP) atau glutamat (Glu) dilepaskan dari aferen primer dan berdifusi sepanjang sinaps. Berbagai reseptor dapat dirangsang, seperti N-methyl D-aspartate (NMDA), α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4- propionic acid (AMPA), neurokinin 1 (NK1), adenosine (A1/A2). Neurotransmitters lain juga dilepaskan secara lokal seperti enkephalins (reseptor μ opioid), gamma-aminobutyric acid (GABA) yang merupakan inhibitor atau via descending pathways seperti noradrenalin (reseptor α Ad), serotonin (5HT1 or 3 *receptors*). Korne posterior sebagai pintu dapat terbuka dan tertutup untuk menyalurkan impuls nyeri untuk analgesik endogen tersebut.

Terdapat 3 sistem yang berperan pada proses ini yaitu opioid, noradrenergik dan serotonergik. Aktivasi sistem ini akan meningkatkan modulasi inhibisi pada daerah kornu dorsalis terutama sistem opioid yang akan menghambat transmisi nosiseptif. Pada proses inilah opioid memegang peranan penting dalam penanganan nyeri *post* operasi.

- Persepsi, hasil akhir dari interaksi yang kompleks dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang di transmisikan ke otak melalui 2 *ascending pathways* (spinothalamic, dari lamina V ke korteks, dan parabrachial, dari lamina I ke area hypothalamic) dan *descending pathways* (dari otak melalui area peri-aqueductal grey (PAG) dan rostro-ventral medulla (RVM)) yang pada akhirnya menghasilkan suatu proses subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri.



Gambar 2. Pain pathway ¹¹



Gambar 3. Diagram lokasi aksi multimodal analgesia pada pain pathway. ¹³

Sensitisasi Perifer Paparan berulang terhadap stimulus noxious memicu potensial aksi diperbesar ke terminal sentral melalui neuron sensoris, sebaik diantarkannya ke terminal perifer melalui cabang akson kolateral. Keadaan ini menyebabkan depolarisasi membran bersama dengan influks ion kalsium melalui voltage operated calcium channel (VOCC), yang pada gilirannya menginduksi transmitter dilepaskan pada lokasi trauma dan mengaktivasi nosiseptor di sekitarnya. Pada kenyataannya, peningkatan dan pemanjangan respon terhadap stimulus dapat bermanifestasi sebagai hiperalgesia primer. Akumulasi kandungan intrasel yang dilepaskan, yang meliputi ATP, bradikinin, 5-HT, noradrenalin, prostaglandin E₂, NGF, dan substansi P di lokasi sel yang rusak atau sel-sel inflamasi, yang juga dikenal sebagai sup inflamasi. Terdapat peningkatan konsentrasi proton (H⁺) di lokasi trauma, yang dengan demikian meningkatkan keasamannya. Keseluruhan mediator inflamasi ini mengikat dan diaktivasi oleh reseptor seasal masing-masing yang berlokasi pada

neuron pasca sinaps dan kemudian mengaugmentasi sensasi nyeri melalui interaksi antara penghantar sekunder yang beragam. Contohnya, aktivitas sinyal adenosin monofosfat siklik (cAMP)/ protein kinase A (PKA) dan protein kinase C (PKC)/diasilgliserol (DAG) seluler terbukti penting untuk mempertahankan hiperalgesia perifer, sedangkan guanosin monofosfat siklik (cGMP) memainkan peran yang berlawanan dalam cAMP pada sensitivitas nosiseptor.¹⁴

2.2 Sectio Sesarea

sectio caesarea adalah persalinan janin melalui sayatan perut terbuka (laparotomi) dan sayatan di dalam rahim (histerotomi). Operasi *sectio caesarea* pertama yang didokumentasikan terjadi pada 1020 M, dan sejak itu, prosedurnya telah berkembang pesat. Sekarang ini adalah operasi paling umum yang dilakukan di Amerika Serikat, dengan lebih dari 1 juta wanita melahirkan melalui operasi *sectio caesarea* setiap tahun. Tingkat persalinan sesarea naik dari 5% pada tahun 1970 menjadi 31,9% pada tahun 2016. Meskipun ada upaya berkelanjutan untuk mengurangi tingkat operasi *sectio caesarea*, para ahli tidak mengantisipasi penurunan yang signifikan setidaknya selama satu atau dua dekade. Meskipun memberikan risiko komplikasi jangka pendek dan jangka panjang, bagi sebagian wanita, persalinan *sectio caesarea* bisa menjadi cara teraman atau bahkan satu-satunya untuk melahirkan bayi baru lahir yang sehat.^{15,16}

Blok bidang perut telah ada selama beberapa tahun lama dan telah banyak digunakan karena kemudahannya. Tetapi, Teknik ini menyediakan bidang analgesik terbatas, sehingga biasanya diperlukan beberapa kali suntikan. Secara tradisional blok ini memiliki *blind endpoint* yang membuat kesuksesannya tidak dapat diprediksi. Blok *transversus abdominis plane* (TAP). menganjurkan satu titik masuk, segitiga Petit, untuk mengakses sejumlah saraf dinding perut karenanya memberikan analgesia yang lebih luas. Baru-baru ini, TAP Blok yang dipandu ultrasound lebih menjanjikan dengan lokalisasi dan deposisi dari anestesi local dengan tingkat akurasi yang lebih baik.¹⁷

Rekomendasi PROSPECT untuk pembedahan *sectio caesarea* pada tahun 2020 terbagi menjadi 3 bagian intervensi yang dimulai dari preoperasi, intraoperasi dan *post* operasi dengan prinsip multimodal analgesia.^{3,14}

Tabel 1. Rekomendasi PROSPECT pada *sectio caesarea* tahun 2020³

Pre-operasi
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Opioid long acting intratechal</i> (contoh: morfin 50-100 mcg atau diamorfin hingga 300 mcg). Morfin epidural 2-3 mg atau diamorfin 2-3 mg dapat digunakan sebagai alternatif ketika dilakukan teknik kombinasi spinal epidural • Oral paracetamol
Intraoperasi
<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol intravena jika belum diberikan saat pre-operasi • Obat Antiinflamasi Non Steroid (OAINS) intravena • Dexametason intravena • Jika tidak menggunakan morfin intratekal, infiltrasi luka operasi dengan anestesi lokal (dosis tunggal) atau infiltrasi kontinyu luka operasi dan atau teknik analgesia regional (fascia plane blok seperti transversus abdominis blok dan quadratus lumborum blok)
Post-operasi
<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol oral atau intravena • Obat Antiinflamasi Non Steroid (OAINS) oral atau intravena • Opioid untuk <i>rescue</i> atau ketika strategi rekomendasi lainnya tidak memungkinkan (contohnya kontraindikasi regional anestesi) • Adjuvan analgetik lainnya termasuk <i>transcutaneous electrical nerve stimulation</i>
Teknik pembedahan
<ul style="list-style-type: none"> • Insisi <i>Joel-Cohen</i> • Peritoneum tidak ditutup • Abdominal binding

2.3 Penanganan Nyeri Perioperatif Pada *sectio caesarea*

Analgesia multimodal menyeimbangkan efektivitas obat analgesia, memaksimalkan efikasi sambil meminimalkan efek samping. Rasional analgesia multimodal adalah optimalisasi efek aditif atau sinergistik beberapa jenis analgesia

atau kelas obat berbeda, sambil mengurangi dosis dan meminimalkan efek samping obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Walaupun efikasi obat analgesia merupakan tujuan utama, tujuan sekunder yang tidak kalah pentingnya antara lain meminimalkan transfer obat ke ASI dan mengurangi efek samping maternal yang dapat mengganggu ASI atau proses menyusui. Berbagai kombinasi opioid, obat anti inflamasi non-steroid (OAINS), asetaminofen (paracetamol), dan obat anestesi lokal dapat digunakan dengan berbagai derajat keberhasilan. Beberapa penelitian menunjukkan analgesia yang lebih unggul ketika diberikan secara oral dengan interval terjadwal dibandingkan dengan pemberian jika diperlukan. Rekomendasi terbaru dari ACOG yang didukung beberapa penelitian merekomendasikan penggunaan opioid hanya sebagai analgesia penyelamat dan bukan sebagai obat yang diberikan secara rutin. Pemberian kombinasi analgesia non-opioid dengan dosis analgesia multimodal menyeimbangkan efektivitas obat analgesia, memaksimalkan efikasi sambil meminimalkan efek samping. Rasional analgesia multimodal adalah optimalisasi efek aditif atau sinergistik beberapa jenis analgesia atau kelas obat berbeda, sambil mengurangi dosis dan meminimalkan efek samping obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Pemberian kombinasi analgesia non-opioid dengan dosis.¹⁴

2.3.1 Obat Anti-Inflamasi Non-Steroid (OAINS)

OAINS menekan inflamasi dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX) dan merupakan komponen kunci analgesia multimodal. OAINS efektif untuk nyeri perineum setelah persalinan pervaginam dan nyeri abdomen pasca SS. Ketika diberikan bersama dengan opioid, OAINS menghasilkan efek hemat opioid sebesar 30%– 50% yang dapat mengurangi efek samping terkait opioid.¹ Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa penggunaan perioperatif OAINS yang dibandingkan dengan non-OAINS pada pasien *sectio caesarea* menunjukkan skor nyeri yang lebih rendah, baik pada saat istirahat maupun pada saat bergerak. Selain itu, OAINS mengurangi konsumsi opioid dan efek mengantuk atau sedasi yang dihasilkan lebih rendah.

Pengujian efek peningkatan analgesia dengan penggunaan OAINS sebagai bagian dari analgesia multimodal terhadap luaran yang terpusat pada pasien, seperti kepuasan pasien dan kualitas pemberian ASI juga harus dipertimbangkan.¹⁴

Ibuprofen

Ibuprofen merupakan salah satu OAINS yang sering digunakan. Karena ibuprofen menghambat isoenzim COX-1 dan COX-2 secara nonselektif, selain komponen anti-inflamasi, analgesia, dan antipiretiknya, ibuprofen juga menghambat adhesi trombosit dan menyebabkan vasokonstriksi arteri renalis serta mengiritasi saluran cerna. Oleh karena itu, penggunaan OAINS pada pasien yang berisiko perdarahan dan gagal ginjal memerlukan perhatian. Meskipun demikian, pada sebagian besar ibu hamil tanpa faktor risiko perdarahan dan gagal ginjal, penggunaan OAINS dianggap aman. Ibuprofen bermanfaat bagi ibu menyusui karena transfer ke ASI terbatas. Pada sebuah penelitian berskala kecil yang menggunakan ibuprofen 400 mg oral setiap 6 jam selama 24 jam, kurang dari 1 mg ibuprofen diekskresi ke dalam ASI pada periode 36 jam. Beberapa institusi menjadikan 600-800 mg setiap 6-8 jam sebagai dosis standar.¹⁴

Ketorolak

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa ketorolak mengurangi skor nyeri pada periode 2, 3, 4, 6, 12, dan 24 jam setelah *sectio caesarea* dan juga mengurangi konsumsi opioid. Ketorolak sebelumnya dikontraindikasikan pada wanita menyusui, tetapi rekomendasi terbaru adalah dapat digunakan dengan hati-hati.¹ Penelitian lain membandingkan tiga dosis morfin intratekal (50 mcg, 100 mcg, dan 150 mcg) yang dikombinasi dengan ketorolak untuk menentukan rasio dosisrespon, efikasi analgesia, dan efek samping. Tidak terdapat perbedaan pada penggunaan morfin selama 24 jam atau pada luaran nyeri dan kejadian mual. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa morfin intratekal dengan dosis 50 mcg menghasilkan tingkat analgesia yang sebanding dengan dosis 100

mcg dan 150 mcg ketika digunakan bersama dengan ketorolak intravena. Penelitian retrospektif terbaru meneliti mengenai perbandingan pemberian ketorolak 15 mg dengan ketorolak 30 mg intraoperasi. Penelitian tersebut menunjukkan tidak ada perbedaan dalam hal penggunaan opioid pada kedua kelompok dosis ketorolak intraoperatif yang digunakan sebagai regimen analgesia multimodal pada wanita yang menjalani *sectio caesarea* dengan anestesi neuraksial.¹⁴

Penghambat COX-2 selektif

Penghambat COX-2 selektif memiliki manfaat potensial dibandingkan dengan OAINS non-selektif konvensional. Penghambat COX-2 selektif memiliki efek minimal pada adhesi trombosit dan oleh karena itu tidak mengganggu pembekuan darah yang menyebabkan perdarahan. Kategori OAINS ini memiliki efektivitas analgesia dan efek hemat opioid yang sama dengan OAINS konvensional pada pasien non-obstetri. Akan tetapi, pada pasien SS, penghambat COX-2 selektif tampaknya tidak seefektif OAINS konvensional. Selain itu, perhatian mengenai potensi peningkatan risiko gangguan kardiovaskuler dan trombosis, bersamaan dengan risiko peningkatan gangguan tersebut selama kehamilan dan pascabedah, mencegah penghambat COX-2 selektif memainkan peran besar dalam analgesia pasca persalinan.¹⁴

Dexametason

Deksametason Glukokortikoid memiliki komponen analgesia dan antiemetik serta efek anti-inflamasi. Dosis tunggal deksametason prabedah dapat mengurangi nyeri pascabedah dibandingkan dengan plasebo pada pasien yang menjalani pembedahan dengan anestesi umum. Akan tetapi, penggunaan deksametason berhubungan dengan kadar gula darah yang lebih tinggi 24 jam *post* operasi dan dengan demikian harus dihindari pada pasien dengan resistensi insulin.²³ Sebuah ulasan sistematis dengan meta-analisis dan analisis penelitian sekuensial menyimpulkan bahwa deksametason intravena meningkatkan analgesia *post* operasi setelah anestesi spinal dengan mengurangi konsumsi ekuivalen morfin 24 jam dan dengan memperpanjang waktu

yang dibutuhkan hingga permintaan obat analgesia.²² Pada meta-analisis yang meliputi penelitian-penelitian pada pasien yang menjalani berbagai prosedur pembedahan, deksametason perioperatif dosis tunggal tidak mengganggu penyembuhan luka maupun meningkatkan risiko infeksi. Penambahan dosis tunggal deksametason prabedah meningkatkan analgesia pasca pembedahan dan mengurangi insidens PONV. Disarankan pemberian dosis antara 1,25–20 mg, tetapi dosis optimal tidak ditentukan.¹⁴

2.4 Pertimbangan Maternal dan Fetal

Analgesia yang baik mendorong keberhasilan pemberian ASI dan ikatan ibu dan bayi, tetapi obat analgesia berpotensi ditransferkan pada bayi yang menyusui. Paparan obat neonatus utamanya diekspresikan sebagai dosis infan relatif relative infant dose/RID. RID memperhitungkan berat badan ibu dan bayi dan RID lebih dari 10% umumnya dianggap batas level yang harus diperhatikan. Tabel 2 menunjukkan RID obat analgesia yang umum digunakan untuk manajemen nyeri pasca *sectio caesarea*.¹⁴

Obat analgesia *post* operasi untuk wanita menyusui diberikan dengan mempertimbangkan beberapa prinsip umum berikut:³⁸ analgesia multimodal hemat opioid lebih dipilih, karena opioid berhubungan dengan transfer obat ke ASI dan dapat menyebabkan sedasi neonatus; jumlah obat di dalam ASI paralel dengan kadar obat maternal. Sebaiknya digunakan dosis efektif terendah dan pemberian opioid intratekal atau epidural dibandingkan opioid intravena jika memungkinkan; obat-obat dengan waktu paruh singkat, metabolit yang tidak aktif, dan memiliki riwayat penggunaan yang aman merupakan pilihan terbaik pada keadaan ini. ¹⁴

Obat Analgesia	Dosis Infan Relatif (%)
Opioid	
Morfin	5,8-10,7
Fentanyl	0,9-3
Oksikodon	1,5-8
Hidrokodon	1,6-3,7
Tramadol	2,4-2,9
Non-opioid	
Ibuprofen	0,1-0,7
Ketorolak	0,2-0,4
Celecoxib	0,3
Asetaminofen	1,3-6,4
Deksametason	Tidak ada data
Gabapentin	1,3-6,5

Tabel 2. Potensi Transfer ke ASI Obat Analgesia yang Sering Digunakan setelah *sectio caesarea*¹⁴

2.5 Anatomi

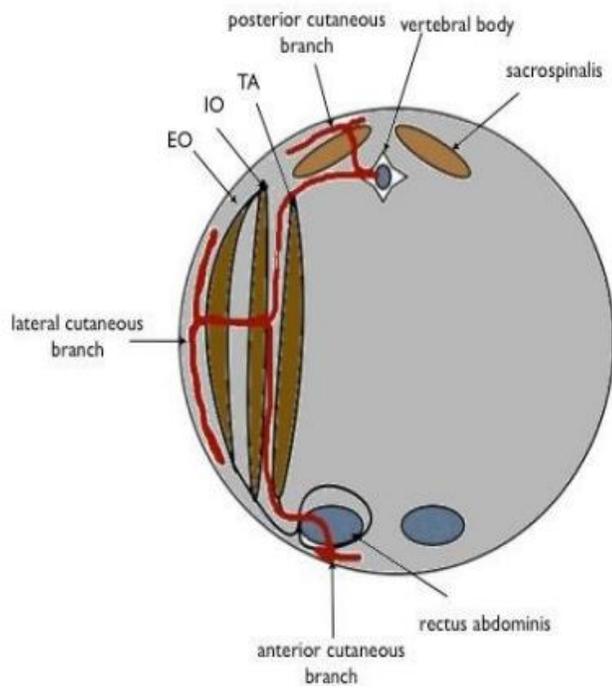
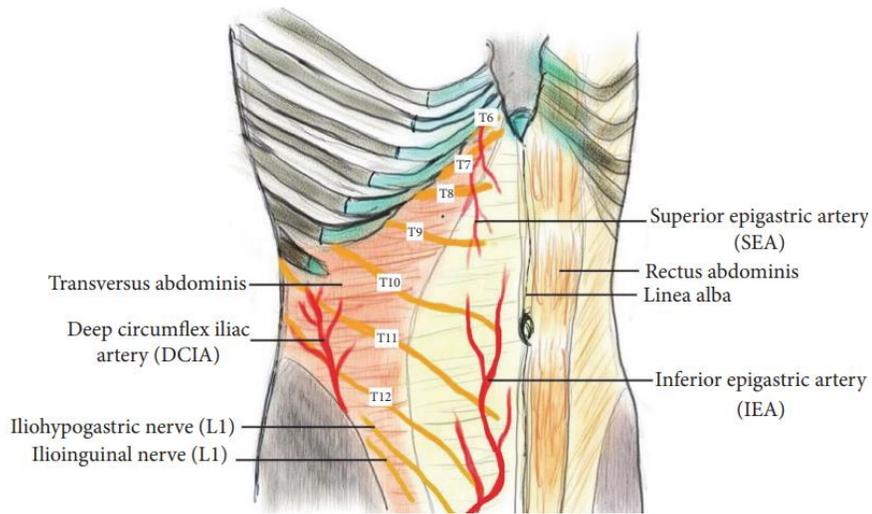
Persarafan dinding perut anterolateral muncul dari rami anterior saraf tulang belakang T7 ke L1, ini termasuk saraf interkostal (T7-T11), saraf saraf subkostal (T12), dan saraf iliohypogastric dan saraf ilioinguinal (L1).

Divisi anterior T7-T11 berlanjut dari ruang interkostal memasuki dinding perut antara otot interna oblique dan otot transversus abdominis sampai mereka mencapai rektus abdominis, yang mereka lewati dan suplai, dan berakhir sebagai cabang kutaneous anterior yang mensuplai kulit perut bagian depan. Di tengah jalur persarafan ini mereka menembus otot obliq eksternal menjadi cabang kutaneus lateral yang bercabang menjadi cabang anterior dan cabang posterior yang mensuplai otot oblikus eksterna dan masing-masing latissimus dorsi.

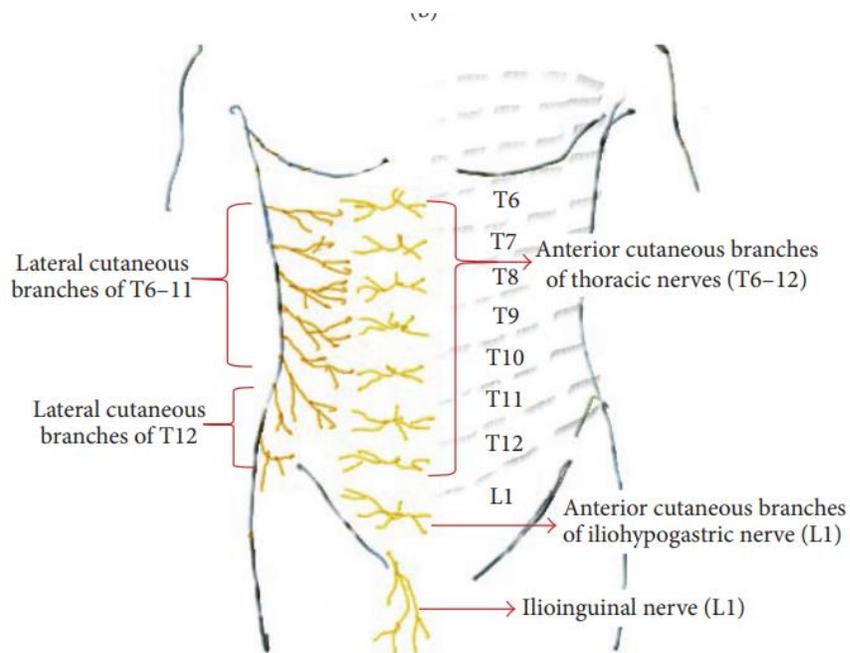
Cabang anterior T12 berkomunikasi dengan saraf iliohypogastric dan memberikan cabang ke piramidalis. Cabang kutaneus lateralnya menembus oblik eksternal dan internal dan turun di atas krista iliaka dan memberikan sensasi ke bagian depan wilayah gluteal.

Nervus Iliohypogastric (L1) terbagi antara otot internal oblique dan transversus abdominis disamping krista iliaka menjadi cabang lateral dan anterior kutaneus, cabang lateral menyuplai persarafan pada daerah kulit di area gluteal dan cabang anteriornya menyuplai regio hipogastrik.

Nervus Ilioinguinal (L1) terhubung dengan nervus iliohypogastrik di antara otot internal oblique dan transversus abdominis disamping bagian anterior dari krista iliaka. Nervus ini mempersarafi bagian atas dan medial dari paha dan bagian kulit yang menutupi genitalia.



Gambar 4. Distribusi struktur neurovascular pada dinding perut anterior ^{17,18}



Gambar 5. Distribusi segmental dari nervus kutaneus pada trunkus anterolateral

2.6 Tap Blok

Tujuan dari TAP Blok adalah untuk memblokir saraf sensorik dari dinding perut anterior sebelum menembus otot yang mempersarafi perut. Blok dapat dilakukan baik dengan menggunakan teknik landmark atau dengan bantuan USG. Tujuannya adalah untuk menempatkan volume besar anestesi lokal pada bidang fasia antara oblikus interna dan transversus abdominis yang berisi saraf dari T7 ke L1. Permulaan blok sensorik tampaknya relatif lambat, membutuhkan waktu hingga 60 menit untuk mencapai efek maksimal, jadi idealnya blok ditempatkan pada awal operasi untuk memberikan waktu yang cukup untuk timbulnya analgesia sensorik¹⁹

Klasifikasi TAP Blok berdasarkan pada sistem nomenklatur terpadu ditunjukkan pada tabel di bawah. Banyak pendekatan telah disarankan untuk memberikan analgesia pada abdomen bagian atas, seperti oblik subkostal, subkostal, atau subkostal atas. Namun, mereka sangat mirip di daerah dimana deposit anestesi lokal kecuali untuk pendekatan oblik subkostal, yang mencakup abdomen bagian atas

dan bawah menggunakan teknik hidrodiseksi. TAP Blok midaksilaris atau lateral dilakukan dengan menempatkan transduser pada atau anterior ke linea aksilaris antara margin kosta dan krista iliaka. Hal ini dapat memberikan analgesia pada dinding abdomen bagian bawah dari linea mediana anterior ke linea midklavikula. Dibandingkan dengan TAP Blok lateral, TAP Blok posterior mendekati teknik TAP ganda pada segitiga petit lumbal dengan menginjeksikan anestesi lokal ke permukaan apponeurosis transversus abdominis dan menawarkan analgesia yang lebih baik dan lebih lama dari pada pendekatan lateral. Selain itu, injeksi subkostal tidak selalu memberikan analgesia pada cabang kulit bagian lateral dari saraf segmental, pendekatan posterior dengan menginjeksikan dari posterior ke linea midaksilaris dapat memberikan analgesia yang lebih baik ke dinding abdomen bagian lateral.¹⁸

TABLE 1: The classification of ultrasound-guided TAP blocks and the corresponding supplied areas.

Approach	The main segmental thoracolumbar nerves [15]		Supplied area [15]
Subcostal [39–41]	T6-9	Anterior cutaneous branches	Upper abdomen just below the xiphoid and parallel to the costal margin
Lateral [10, 26]	T10-12	Anterior cutaneous branches	Anterior abdominal wall at the infraumbilical area, from midline to midclavicular line
Posterior [10, 42]	T9-12	Anterior cutaneous branches (possibly lateral cutaneous branches)	Anterior abdominal wall at the infraumbilical area and possibly lateral abdominal wall between costal margin and iliac crest
Oblique subcostal [11, 13, 15, 17, 43]	T6-L1	Anterior cutaneous branches	Upper and lower abdomen

TAP: transversus abdominis plane.

Tabel 3. Klasifikasi TAP blok dengan bantuan USG dan area supply yang bersangkutan¹⁸

2.7 Efektivitas Blok *Transversus Abdominis Plane* Pasca Operasi Caesar

Kontrol nyeri *post* operasi yang buruk dapat merusak pemulihan dari operasi apa pun. Nyeri dapat memperpanjang pemulihan, menunda pemulangan dan memiliki dampak negatif pada rehabilitasi. Untuk operasi *sectio caesarea*, skor nyeri yang tinggi

berpotensi mencegah mobilisasi dini dan upaya ibu untuk mandiri dan merawat bayinya yang baru lahir. Analgesia multimodal adalah komponen kunci dalam pengelolaan nyeri *post* operasi sebagai bagian dari protokol pemulihan yang ditingkatkan, yang menghasilkan lebih sedikit efek samping dan pemulihan pasca operasi yang lebih cepat. Analgesia persalinan *post* operasi *sectio caesarea* dapat ditingkatkan dengan sejumlah intervensi intraoperatif. Opioid intratekal kerja lama, seperti morfin, memberikan analgesia selama beberapa jam setelah operasi *sectio caesarea*, meskipun dengan mengorbankan sejumlah efek samping yang meliputi mual, muntah, dan pruritus. Dengan tidak adanya opioid intratekal long-acting, *transversus abdominis plane field* (TAP) blok memberikan kontrol nyeri *post* operasi yang sangat baik.²⁰ Rafin pertama kali menjelaskan mengenai TAP Blok pada tahun 2001 yang dapat memberikan efek analgesia mulai 12 hingga 24 jam setelah tindakan.^{21,22}

2.8 Komplikasi

Kerusakan viseral karena tusukan peritoneum yang tidak disengaja saat melakukan TAP Blok telah banyak dilaporkan. Meskipun risikonya dapat diminimalkan dengan USG, potensi cedera iatrogenik masih ada karena kegagalan dalam membayangkan seluruh jarum selama memajukannya. Komplikasi lain yang dilaporkan dari TAP Blok termasuk kejang, aritmia ventrikel, Injeksi ke dalam intravascular dan cavum peritoneal dan kelumpuhan saraf femoralis transien. Untuk meminimalisir toksisitas sistemik, konsentrasi aliran anestesi lokal harus dipilih ketika menggunakan rejimen dengan volume yang banyak (misalnya, 20ml secara bilateral) diperlukan untuk keberhasilan blok. Komunikasi yang baik antara dokter anestesi dan dokter bedah juga membantu mencegah overdosis dengan injeksi anestesi lokal berulang setelah TAP Blok. Ketersediaan segera emulsi lipid dan terapi darurat lainnya direkomendasikan untuk TAP Blok. Kelumpuhan saraf femoralis transien setelah TAP Blok diinduksi oleh kesalahan pengendapan lokal anestesi antara

transversus abdominis dengan fascia transversalis. Karena saraf femoralis terletak pada bidang jaringan yang sama, maka anestesi lokal sedikitpun seperti 1 ml yang mengalir ke posteromedial dapat mengelilingi saraf femoralis. Menggunakan panduan USG untuk menemukan ujung jarum akan membantu mengidentifikasi TAP dan menghindari penyebaran anestesi lokal ke saraf femoralis.¹⁸

2.9 Teknik – Teknik TAP Blok

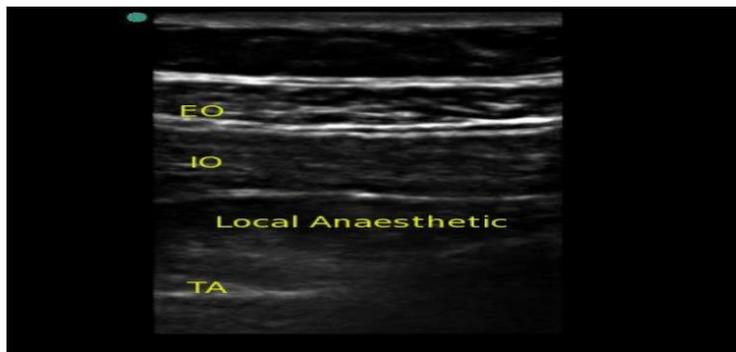
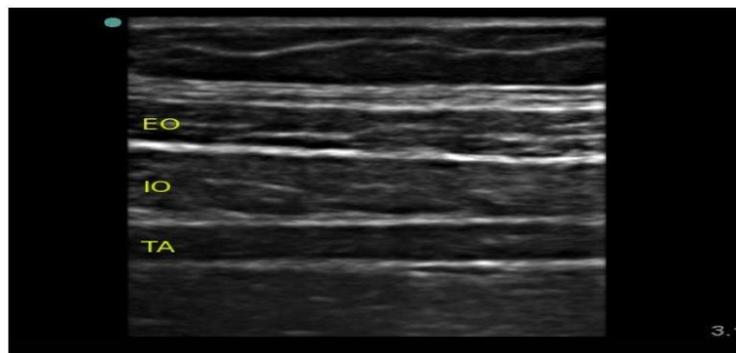
Tujuan dari TAP Blok adalah untuk memberikan anestesi lokal pada bidang antara otot oblik internal dan otot transversus abdominis yang menargetkan saraf tulang belakang di daerah tersebut. Persarafan dari kulit perut, otot dan peritoneum parietal akan terganggu. Jika pembedahan melewati rongga peritoneum, nyeri viseral tumpul (dari spasme atau peradangan setelah tindakan bedah) masih akan dirasakan. Blok dapat dilakukan dengan atau tanpa menggunakan USG.¹⁷

Blind TAP

Titik dilakukan injeksi dari blok blind TAP berada pada Petit segitiga lumbar. Ini berada pada batas bawah costa dan iliac crest. Segitiga ini terikat secara anterior oleh otot external oblique dan secara posterior oleh latissimus dorsi. Teknik ini bergantung pada perasaan double pops saat jarum masuk melewati otot eksternal oblique dan internal oblique. Jarum yang tumpul akan membuat hilangnya resisten lebih terasa.¹⁷

Ultrasound- guided TAP

Probe ultrasound di pasang pada plana transversus ke dinding lateral abdominal pada garis midaxillaris antara batas costa bawah dan iliac crest. Penggunaan ultrasound mempermudah kita secara akurat mendapatkan posisi yang akurat untuk anestetik.¹⁷



Gambar6. Prosedur TAP Blok dengan guiding USG¹⁷

Untuk melakukan TAP Blok yang dipandu ultrasound, identifikasi TAP adalah prioritas. Langkah-langkah pemindaian sebagai berikut: (1) Letakkan transduser secara melintang tepat di bawah proses xiphoid dan cari pasangan rectus abdominis dan linea alba. (2) Putar transduser miring dan bergerak ke samping, sejajar dengan margin kosta. Pada tingkat ini, TAP adalah antara rectus abdominis dan transversus abdominis, atau TAP tidak ada di sini karena transversus abdominis berakhir di ujung lateral rectus

abdominis pada beberapa pasien. (3) Pindahkan transduser sepanjang batas kosta lebih lateral sampai aponeurosis dari linea semilunaris, yang lateral ke rektus abdominis muncul. Oblique internal muscle dan Oblique eksternal muscle berada lateral ke linea semilunaris. Kita dapat mulai mengidentifikasi tiga lapisan otot: transversus abdominis, oblique internal, dan oblique eksternal (dari dalam ke superfisial). TAP terletak tepat di atas transversus abdominis. (4) Pindahkan transduser lebih lateral ke garis midaxillary, dan pindai ke atas dan ke bawah antara margin kosta dan krista iliaka. Biasanya, tiga lapisan otot dapat dilihat. TAP adalah antara oblique internal dan transversus abdominis. (5) Jika transduser ditempatkan di posterior, akan ditemukan oblique internal dan transversus abdominis berangsur-angsur menjadi aponeurosis yang umum, juga disebut fascia torakolumbalis, yang terhubung ke batas lateral quadratus lumborum. TAP adalah antara oblique interna dan transversus abdominis dan berlanjut dengan aponeurosis.¹⁷

2.10 Bupivacaine

Bupivacaine menghambat kanal Na jantung. Dibandingkan dengan lidocaine, bupivacaine mengikat dengan afinitas yang lebih besar dan terdisosiasi lebih lambat. Hal ini menyebabkannya terakumulasi selama proses diastole, memperpanjang konduksi dan menginduksi aritmia yang disebabkan oleh *re-entry*.²³

Bupivacaine memiliki dua enansiomer, yang merupakan cerminan gambar satu sama lain. Meskipun secara struktural identik, enansiomer dapat menunjukkan perbedaan klinis termasuk potensi dan dampak buruk. Penemuan blokade selektif dari saluran Na jantung oleh dekstro-enansiomer bupivakain menyebabkan penciptaan dan penggunaan luas dari dua levoenantiomer: levobupivacaine dan ropivacaine. Keduanya menunjukkan potensi yang lebih rendah pada saluran Na dan K di miokard dan memiliki efek pada konduksi listrik miokard dan kontraktilitas yang lebih kecil dibandingkan dengan bupivacaine.²³

Injeksi *Bupivacaine* hidroklorida, yang merupakan anestesi lokal amida kerja panjang, merupakan anestesi umum sering digunakan. Karena onsetnya yang cepat dan durasi kerjanya yang lebih panjang, penerapannya meningkatkan digunakan pada blok saraf perifer, epidural dan blok subarachnoid. *Bupivacaine* mampu bergabung dengan reseptor membran dari saraf dan memblokir saluran ion natrium. Terlebih lagi, *bupivacaine* mampu meningkatkan ambang kerja saraf potensial, memperlambat penyebaran impuls saraf dan mengurangi kecepatan potensial aksi, sehingga menghalangi transmisi impuls saraf.²⁴

Efek samping dari penggunaan obat *bupivacaine* yaitu pusing, kesemutan, disritmia, hipotensi, penurunan kesadaran, kejang, depresi napas, dan henti jantung.²⁵

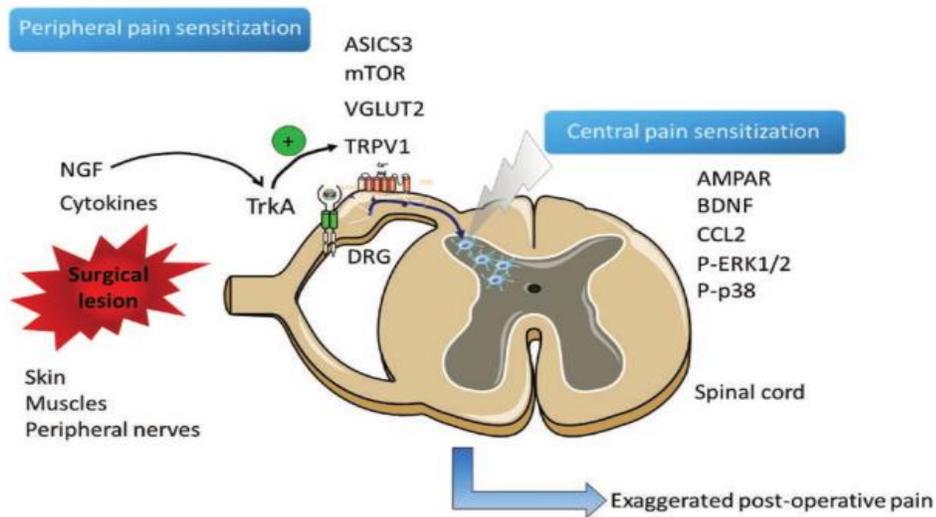
2.11 Nerve Growth Factor (Ngf)

Nerve growth factor (NGF) ditemukan lebih dari setengah abad yang lalu, awalnya diketahui sebagai substans yang memicu pertumbuhan sel saraf pada embrio ayam. Setelah protein ini dimurnikan baru kemudian diketahui bahwa masih termasuk dalam keluarga dari protein neurotrophin, yang juga terdiri dari *brain derived neurotrophic factor* (BDNF), *neurotrophin-3* (NT-3), dan *neurotrophin-4/5* (NT-4-5). Semua protein ini mempromosikan pertumbuhan dan keselamatan dari berbagai elemen dari sistem saraf perifer. Dalam beberapa puluh tahun terakhir, diketahui bahwa faktor ini memiliki dua fungsi, dalam hal perkembangan dan pematangan. Fungsi perkembangan sangat penting untuk keselamatan dari berbagai macam sel dari sistem saraf perifer. Sedangkan peran pematangan sebagai mediator nyeri yang penting dalam terjadinya nyeri akut dan kronik dan dalam hiperalgesia dalam berbagai macam jenis nyeri, yang mana saat ini sudah terdapat bukti bukti yang ekstensif. Pada manusia, kadar NGF meningkat pada berbagai kondisi nyeri akut dan kronik. Hubungan fungsional antara peningkatan kadar NGF dan nyeri telah ditemukan melalui berbagai macam studi pada hewan dan manusia.^{5,6}

NGF ditemukan ditahun 1953, oleh Rita Levi-Montalcini dan Stanley Cohen, di universitas Woshington, USA. NGF merupakan keluarga dari neurotrophin (brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin-3, and neurotrophin-4/5) yang pertama kali ditemukan, yang berikatan dengan kompleks reseptor, yang berlokasi pada ujung distal axon yang menginervasi target, yang mana NGF diproduksi. NGF berperan penting dalam pertumbuhan dan menjaga *phenotype* dari sel neuron (modulasi axonal, *gene transcription*, pelepasan neurotransmitter, and plastisitas sinaptik) pada susunan saraf perifer, modulasi nosiseptor dan menjaga integritas fungsional dari saraf kolinergik di susunan saraf pusat. Awalnya NGF dibentuk sebagai prekursor, proNGF, yang mana dapat dilepaskan sebagai β -NGF matur ke intraselular oleh furin, dan ke ekstraselular oleh plasmin, atau tetap bertahan dalam bentuk prekursor proNGF. Terdapat 2 reseptor NGF, yaitu reseptor tropomiosin kinase-A (TrkA) dan reseptor neurotrophin p75 (p75^{NTR}). TrkA memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap NGF matur dan akan mengaktifasi neurotropik signaling. p75 memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap proNGF dan akan mengaktifasi baik neurotropik signaling dan apoptotik signaling. TrkA diekspresikan di neuron nosiseptif sensorik dan diperkirakan memediasi sebagian besar efek penting dari NGF terhadap sistem nosiseptif. Efek pronosiseptif signaling segera dari kompleks NGF/TrkA (modulasi aktifitas ion channel) terjadi di terminal nosiseptor perifer, dimana efek jangka panjangnya (modifikasi ekspresi gen) terjadi di soma DRG. ⁵⁻⁶⁻²⁶⁻²⁷

Setelah insisi dari kulit dan otot, terjadi beberapa perubahan genetik pada neuron sensori aferen primer dari *dorsal root ganglia* yang digambarkan dengan sifat *time-dependent* yang bertahan lama setelah insisi. Mengkombinasikan eksperimental behavioral dan neurofisiologikal menunjukkan bahwa nosiseptor pada otot memegang peranan penting terhadap terbentuknya nonevoked guarding behavior setelah insisi. Mekanismenya sepertinya aktifitas spontan dari serabut saraf C yang tersensitisasi setelah insisi. Sebaliknya insisi kulit tanpa cedera jaringan otot bertanggung jawab terjadinya hiperalgesia mekanik setelah insisi, cedera otot tampaknya tidak diperlukan.

Serabut perifer C dan A γ yang tersensitisasi berkontribusi terhadap nonevoked pain dan heat and mechanical hyperalgesia pada hari-hari awal setelah pembedahan. Sejumlah studi mengungkap mekanisme yang terjadi pada sensitisasi serabut otot setelah insisi. Begitu pula penurunan tegangan oksigen pada baik otot skeletal dan kulit dideteksi segera setelah insisi hingga beberapa hari. Peningkatan laktat bersama dengan penurunan pH, kondisi *ischemic-like* pada luka insisional ini kemungkinan berkontribusi untuk terjadinya sensitisasi perifer (contoh, serabut otot C) dan perilaku nyeri (contoh, *nonevoked pain*) setelah insisi. Faktor-faktor tersebut mempengaruhi aktivasi nosiseptor dan mempengaruhi *tissue remodeling*, penyembuhan luka, reinervasi dan respon imun, tergantung dari masing-masing jaringan. Dari faktor-faktor tersebut, ekspresi gene artemin dan *nerve growth factor* (NGF) meningkat pada baik insisi kulit dan otot ^{1,10}



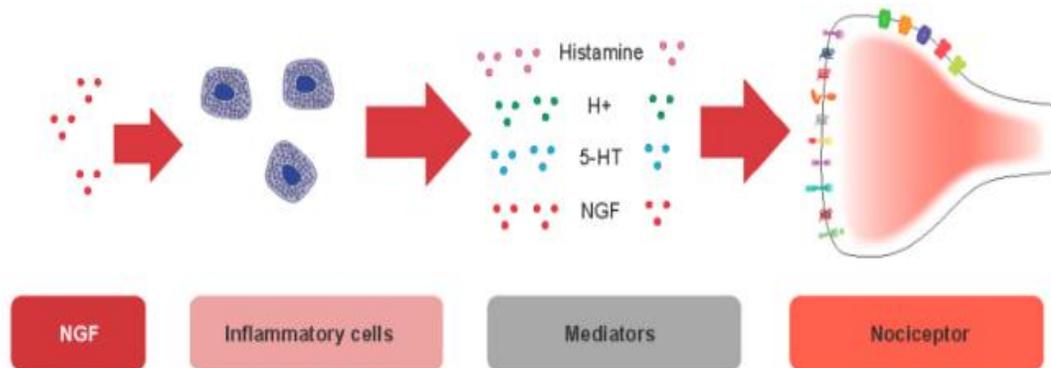
Gambar 7. Mekanisme terjadinya sensitisasi perifer dan sentral ¹⁰

Pada manusia, kadar NGF meningkat pada berbagai macam kondisi nyeri akut dan kronik, seperti rheumatoid arthritis dan spondyloarthritis, *neurogenic overactive bladder* dan *interstitial cystitis*, *cancer-induced pain*, endometriosis dan pada pasien dengan *degenerative intervertebral disc disease*. Hubungan fungsional antara

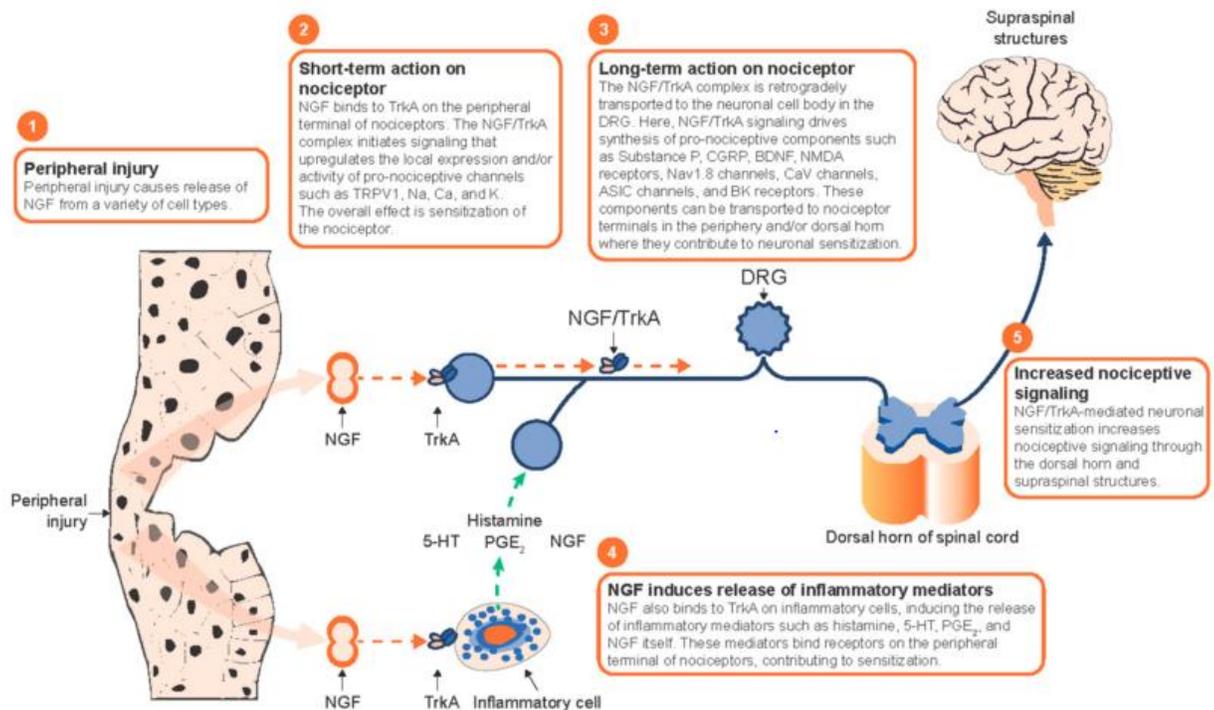
peningkatan kadar NGF dan nyeri tampak pada berbagai macam studi pada hewan dan manusia dengan memodulasi kadar NGF dan mengamati efeknya terhadap level nyeri. Pada manusia, injeksi IM dari NGF dalam sebuah *randomized double-blind trial* menunjukkan peningkatan *pressure pain sensitivity* pada otot yang di injeksi dibandingkan dengan kontrol, yang mana efek ini resisten terhadap anestesi lokal. NGF juga menginduski hipersensitifitas non inflamasi mekanik dan termal yang terlokalisasi dan berlangsung paska injeksi pada kulit manusia. Hal yang serupa juga diamati pada injeksi NGF ke otot maseter menginduksi hiperalgesia dan *allodinia* mekanik yang berlangsung selama paling tidak 7 hari. ⁵⁻⁶

Mekanisme molekular dimana NGF memodulasi nyeri dan hipersensitifitas berpusat pada efeknya pada neuron nosiseptif, baik secara langsung maupun tidak langsung melalui efeknya terhadap sel mast. Reseptor NGF, TrkA diekspresikan secara selektif pada neuron nosiseptif yang juga mengekspresikan TRPV1. TRPV1 merupakan suatu *non-selective ligand-gated cation channel* yang berespon terhadap stimuli mekanik, termal dan kimia dari intra dan ekstra seluler. Induksi dari stimulus mengaktifkan TRPV1 mengakibatkan influks kalsium dan pembentukan aksi potensial (transmisi sinyal nyeri) dari neuron nosiseptif. Peningkatan ekspresi NGF setelah cedera atau inflamasi mempengaruhi fungsi TRPV1 melalui dua cara. Pertama, ikatan NGF pada reseptor TrkA di neuron nosisepsi mengaktifkan *phospholipase C* yang mengakibatkan sensitisasi TRPV1. Kedua, NGF meningkatkan ekspresi TRPV1 dan perpindahannya ke membran plasma (efek jangka pendek). Keduanya cenderung menurunkan ambang batas pembentukan aksi potensial dari neuron nosiseptif. NGF juga meningkatkan regulasi dari beberapa gen (substance-P, Nav 1.8, BDNF) di neuron nosiseptif (efek jangka panjang) yang kemudian lebih mensinsitisasi neuron tersebut dan memfasilitasi aktivasi dari *second-order neuron* di susunan saraf pusat. Didapatkan bukti-bukti bahwa NGF memodulasi nosiseptif, secara tidak langsung dengan mempengaruhi aksi dari sel yang mengalami inflamasi dan berperan sebagai mediator inflamasi yang akan menginduksi pelepasan mediator- mediator nyeri seperti histamin,

bradikinin, ATP, serotonin, proton, prostaglandin dan NGF itu sendiri dari sel mast, yang mampu mengaktifasi reseptor dan channel ion pada terminal nosiseptor perifer, yang akan mengakibatkan depolarisasi neural dan sensitisasi sehingga membentuk *positive-feedback loop* yang akan makin mensensitisasi neuron nosiseptif. ^{5,6,27}



Gambar 8. Efek NGF terhadap sel inflamasi. ²⁷



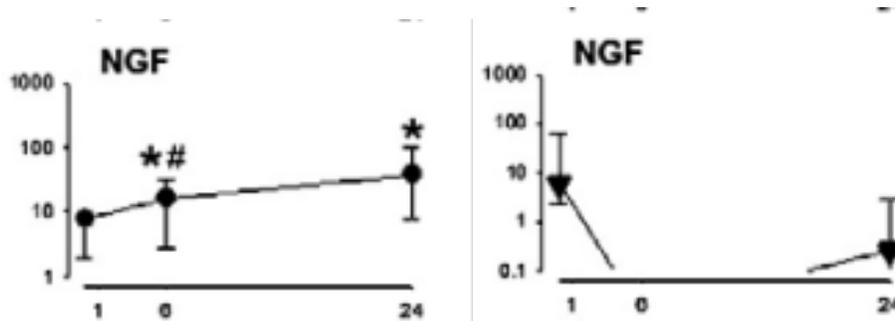
Gambar 9. Efek NGF terhadap nosiseptif. ²⁷

Banyaknya bukti yang menunjukkan bahwa NGF memiliki peranan penting dalam mediasi dan potensiasi nyeri mengakibatkan NGF digunakan sebagai *mechanistic-based biomarker* (gambar 9) dan dikembangkan sebagai antagonis dari NGF sebagai analgesik dan anti hiperalgesik yang potensial. Salah satu bentuk antagonis NGF yang digunakan adalah antibodi anti-NGF, yang akan memblokir sinyal dari NGF dalam perjalanan nyeri. ⁹

Peningkatan level keyakinan dari NGF sebagai biomarker nyeri kronik

Genetik	Preklinis in vivo	Manusia
<ul style="list-style-type: none"> - Memiliki hubungan secara genetik dalam terjadinya nyeri kronik - Hilangnya fungsi (Indo, 2001) - Tidak diketahui fungsi tambahan lainnya 	<ul style="list-style-type: none"> - NGF induced sensitisasi perifer (Lewin et al, 1993) mengakibatkan hipersensitifitas termal, yang dapat di blok dengan antibodi NGF (Woolf et al, 1994) - Kadar NGF meningkat pada inflamasi dan menurun dengan antibodi (Sevcik et al, 2005) 	<ul style="list-style-type: none"> - Meningkatkan pada kondisi inflamasi dan nyeri (Lowe et al, 1997; Aloe et al, 1992) - Penurunan kadar berhubungan dengan penurunan nyeri selama terapi dengan antibodi

Tabel 4. Validasi cross-species dari evaluasi biomarker.⁹



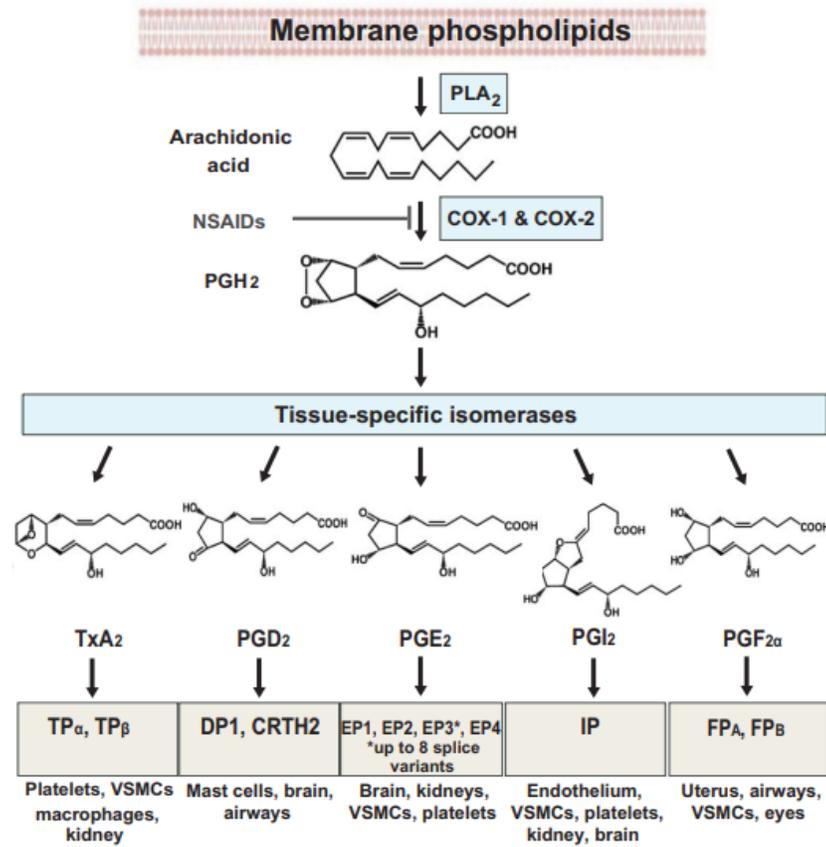
Gambar 10. Level pada exudat luka dan serum darah dari Nerve Growth Factor (NFG) diukur pada 1, 6 dan 24 jam setelah prosedur SC. Terjadi peningkatan pada kadar IC fluid dalam 24 jam setelah operasi ²⁸

2.12 Prostaglandin

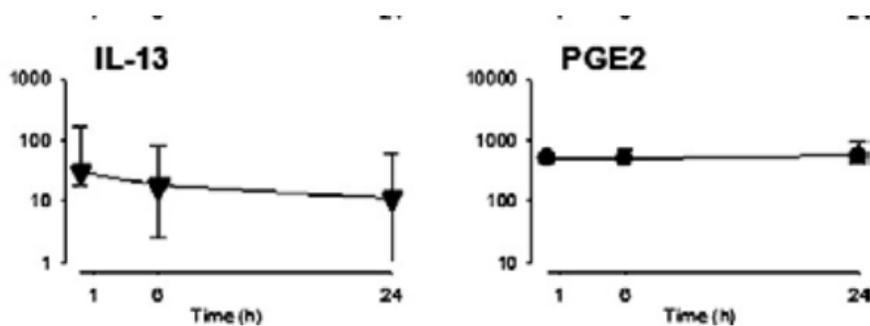
Prostaglandin merupakan senyawa lipid yang diturunkan secara enzimatik dari asam lemak. Prostaglandin dengan cepat dimetabolisme, bertindak secara lokal dan terlibat dalam banyak proses yang menyebabkan inflamasi setelah cedera, mengatur kontraksi uterus, mempengaruhi vasokonstriksi dan vasodilatasi, dan terlibat dalam agregasi trombosit.²⁹

Pada awal 1960-an ilmuwan Swedia dan Belanda menjelaskan mekanisme yang mendasari produksi dan tindakan dari senyawa ini. Pada manusia, asam arakidonat diangkut dari lycerophospholipid membran sel oleh fosfolipase A₂. Biotransformasi selanjutnya asam arakidonat dikatalisis oleh prostaglandin G₂ / H₂ sintase, sehingga terbentuk prostaglandin-G₂ (PGG₂) dan prostaglandin-H₂ (PGH₂) melalui aktivitas protein siklooksigenase (COX).²⁹

Prostaglandin yang disintesis spesifik mengkonversi PGH₂ menjadi prostaglandin aktif dan tromboksan, yang secara kolektif disebut sebagai prostanoid. Prostanoid inilah di satu pihak merupakan mediator penting pada nyeri dan hiperalgesia, dan di lain pihak berperan pada fungsi homeostasis tubuh. Prostaglandin, khususnya PGE₂ dan PGI₂ (yang sering disebut sebagai prostasiklin) merupakan prostaglandin yang penting dalam sensitisasi nyeri. Prostaglandin ini tidak hanya akan meningkatkan sensitivitas nosiseptor perifer terhadap stimulus nyeri, namun juga di sentral pada kornu dorsalis medulla spinalis.^{29,7}



Gambar 11. Biosintetik pathway terbentuknya Prostaglandin.³⁰



Gambar 12. Level serum dari IL3 dan PGE2 diukur pada 1, 6 dan 24 jam setelah prosedur SC²⁸

2.13 Efek *Bupivacaine* Terhadap Prostaglandin Dan *Nerve Growth Factor*

Pada penelitian yang dilakukan oleh Honeman et al, menunjukkan bahwa *bupivacaine* pada konsentrasi klinis yang tepat, menghambat fungsi dari PGE₂EP1 reseptor. *Bupivacaine* mempengaruhi reseptor membrane tersebut secara langsung dan juga melalui jalur intraseluler.³¹ Pada penelitian yang dilakukan oleh Takatori et al juga ditemukan bahwa *bupivacaine* pada pada konsentrasi 40 µM atau lebih besar dapat mensupresi aktivitas dari NGF-stimulated TrkA tyrosine kinase yang berperan dalam proses inflamasi.³² Efek ini setidaknya dapat menjelaskan sebagian mekanisme bagaimana anestesi local mempengaruhi respon fisiologis seperti demam, inflamasi dan *hyperalgesia*.³¹