

TESIS

**PENGARUH PERBEDAAN KONSENTRASI LEVOBUPIVAKAIN
ISOBARIK 0,0625%, 0,125%, DAN 0,25% PADA BLOK FASCIA ILIACA
TERHADAP SKOR NYERI, DURASI ANALGESIA, *RESCUE* ANALGESIA,
WAKTU MOBILISASI DAN KADAR INTERLEUKIN 6 PASCABEDAH
PADA *OPEN REDUCTION INTERNAL FIXATION* (ORIF) FEMUR**

*Effect of Differences in Isobaric Levobupivacaine Concentrations 0,0625%, 0,125%
and 0,25% in Iliaca Fascia Block on Pain Score, Duration of Analgesia, Rescue
Analgesia, Time of Mobilization and Interleukin-6 Levels in Open Reduction
Internal Fixation (ORIF) Femur*



**EVA SATYA NUGRAHA
C135182005**

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

2023

**PENGARUH PERBEDAAN KONSENTRASI LEVOBUPIVAKAIN
ISOBARIK 0,0625%, 0,125%, DAN 0,25% PADA BLOK FASCIA ILIACA
TERHADAP SKOR NYERI, DURASI ANALGESIA, *RESCUE* ANALGESIA,
WAKTU MOBILISASI DAN KADAR INTERLEUKIN 6 PASCABEDAH
PADA *OPEN REDUCTION INTERNAL FIXATION* (ORIF) FEMUR**

Karya Akhir

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

Program Studi

Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan Diajukan Oleh:

EVA SATYA NUGRAHA

Kepada:

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

2023

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

PENGARUH PERBEDAAN KONSENTRASI LEVOBUPIVAKAIN ISOBARIK 0,0625%, 0,125%, DAN 0,25% PADA BLOK FASCIA ILIACA TERHADAP SKOR NYERI, DURASI ANALGESIA, RESCUE ANALGESIA, WAKTU MOBILISASI DAN KADAR INTERLEUKIN 6 PASCABEDAH PADA OPEN REDUCTION INTERNAL FIXATION (ORIF) FEMUR

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Eva Satya Nugraha
Nomor Pokok : C135182005

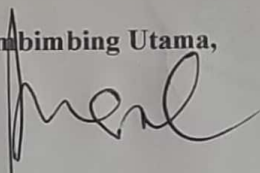
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 04 Juli 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

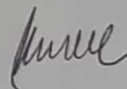
Menyetujui :

Pembimbing Utama,



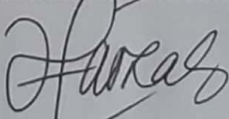
Dr. dr. Andi Salahuddin, Sp.An-KAR
NIP. 19640821 199703 1 001

Pembimbing Pendamping,



dr. Madonna Damayanthie Datu, Sp.An-KMN
NIP. 19750517 200604 2 012

Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Haizah Nurdin, M.Kes, Sp.An-KIC
NIP. 19810411 201404 2 001



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

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Eva Satya Nugraha
NIM : C135182005

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 yang tidak terpuji tersebut.

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

Makassar, Agustus 2023

Yang Membuat Pernyataan,



Eva Satya Nugraha

KATA PENGANTAR

Puji syukur kita panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan judul **“PENGARUH PERBEDAAN KONSENTRASI LEVOBUPIVAKAIN ISOBARIK 0,0625%, 0,125% DAN 0,25% PADA BLOK FASCIA ILIACA TERHADAP SKOR NYERI, DURASI ANALGESIA, RESCUE ANALGESIA, WAKTU MOBILISASI DAN KADAR INTERLEUKIN-6 PASCABEDAH PADA *OPEN REDUCTION INTERNAL FIXATION (ORIF)* FEMUR”**

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

1. Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, M. Si, selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar
2. Ibu Prof. Dr. dr. Khaerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp.GK. selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Bapak Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes, selaku wakil dekan bidang akademik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Kepada Dr. dr. Andi Salahuddin, Sp.An-KAR selaku pembimbing I, lalu dr. Madonna Damyanthie Datu, Sp.An-KMN selaku pembimbing II dan dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK selaku pembimbing statistik atas kesabaran dan ketekunan dalam menyediakan waktu untuk menerima konsultasi peneliti.

5. Kepada dr. Syafruddin Gaus,Ph.D,Sp.An-KMN-KNA, dr. Ratnawati,Sp.An-KMN, dan Dr. dr. Haizah Nurdin,Sp.An-KIC selaku tim penguji yang telah memberikan arahan dan masukan yang bersifat membangun untuk penyempurnaan penulisan.
6. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, direktur Rumah Sakit Unhas, dan seluruh direktur afiliasi dan satelit yang telah memberi segala fasilitas dalam melakukan praktek anestesi, terapi intensif dan manajemen nyeri.
7. Seluruh keluarga; orang tua, suami tercinta dan anak yang telah memberikan dorongan dan dukungan baik moral, materil, serta doa yang tulus.
8. Semua pihak yang telah membantu dalam rangka penyelesaian penelitian ini, baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

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

Makassar, Agustus 2023

Peneliti

Eva Satya Nugraha

ABSTRAK

Latar Belakang: Fraktur femur terbuka dapat ditangani dengan tindakan bedah yaitu salah satunya dengan tindakan *Open Reduction Internal Fixation* (ORIF). Teknik anestesi yang dapat dilakukan dalam penanganan bedah fraktur femur yaitu dengan anestesi umum atau regional. Dibutuhkan analgesia yang adekuat pada periode pascabedah untuk efektivitas rehabilitasi dan mencegah komplikasi yang terkait dengan imobilitas dan tirah baring yang berkepanjangan. Intervensi blok kompartemen fascia iliaca dapat dilakukan untuk manajemen nyeri pascabedah pada pasien operasi ORIF femur.

Tujuan: Membandingkan konsentrasi obat Levobupivakain isobarik 0,0625%, 0,125% dan 0,25% pada blok fascia iliaca terhadap skor nyeri, durasi analgesia, *rescue analgesia*, waktu mobilisasi dan kadar interleukin-6 pascabedah.

Subjek dan Metode: Penelitian ini menggunakan dengan desain eksperimental, dengan rancangan acak tersamar ganda. Populasi yang termasuk dalam penelitian ini adalah pasien orthopedi yang menjalani bedah penyambungan tulang femur dengan metode *consecutive sampling*. Data yang diambil adalah skor nyeri pada saat kondisi diam dan bergerak pascabedah pada jam ke 4, 8, 12 dan 24 jam setelah dilakukan blok fascia iliaca dengan menggunakan *Numeric Rating Scale* (NRS), kemudian dicatat seberapa lama durasi analgesia yang dihasilkan, jumlah kejadian *rescue analgesia* per pasien selama 24 jam pascabedah, waktu mobilisasi dan kadar interleukin-6 sebelum dilakukan blok, 6 jam setelah blok, dan 12 jam setelah blok fascia iliaca. Lalu Uji normalitas data menggunakan test Kolmogorov smirnov. Jika didapatkan distribusi normal digunakan uji-t tidak berpasangan dan jika distribusi data tidak normal digunakan Mann-Whitney U test.

Hasil: Pada 4 jam setelah tindakan blok fascia iliaca tidak ditemukan perbedaan pada ketiga kelompok. Namun terdapat perbedaan NRS yang signifikan pada jam ke 8 dengan nilai $p= 0.037$, serta pada jam 12 dan 24 jika dibandingkan pada ketiga jenis konsentrasi levobupivacaine dengan nilai $p= <0.001$. Tidak terdapat perbedaan jumlah kejadian *rescue analgesia* yang signifikan jika dibandingkan pada ketiga jenis konsentrasi levobupivacaine dengan nilai $p= 0.111$. Durasi blok sensorik paling lama terjadi pada kelompok 0,25%, sedangkan waktu mobilisasi tercepat terjadi pada kelompok 0,0625%. Kadar interleukin-6 pada masing-masing kelompok meningkat pada jam ke-6 dan menurun pada jam ke-12 pada kelompok 0,25%.

Simpulan: Blok fascia iliaca dapat digunakan sebagai salah satu manajemen analgesia multimodal pada ORIF femur. Skor nyeri dan kebutuhan *rescue analgesia* lebih rendah pada kelompok levobupivakain 0,125% dan 0,25%, namun waktu mobilisasi lebih cepat pada kelompok levobupivakain 0,0625%. Sedangkan kadar interleukin-6 semuanya meningkat pada jam ke-6 pada ketiga kelompok dan menurun jam ke-12 pada kelompok 0,25%.

Kata kunci: Anestesi regional; analgesia multimodal; blok saraf perifer; levobupivakain.

ABSTRACT

Background: Open femur fractures can be treated with surgery, such as Open Reduction Internal Fixation (ORIF). Anesthesia techniques that can be performed in the setting of femoral ORIF are general or regional anesthesia. Adequate analgesia is crucial in the postoperative period for effective rehabilitation and prevention of complications associated with immobility and prolonged bed rest. Fascia iliac compartment block intervention can be performed for postoperative pain management in femoral ORIF surgery patients.

Objective: Comparing the effect between Levobupivacaine 0,0625%, 0,125%, and 0,25% in fascia iliaca blocks on postoperative pain scores, duration of analgesia, the requirement for rescue analgesia, time of mobilization and interleukin-6 levels.

Subjects and Methods: This was an experimental study with a double-blind randomized design. The population included in this study were orthopedic patients who underwent femoral bone fixation surgery using the consecutive sampling method. Data collected were postoperative pain scores at 4, 8, 12 and 24 hours after the iliac fascia block was performed using the Numeric Rating Scale (NRS), the data taken were IL-6 levels before, 6 hours after, and 12 hours after the iliaca fascia block was performed, the duration of analgesia, and the time it took the patient to start activities starting from the iliaca fascia block action until they were able to move their legs. And the total number of rescue analgesia events per patient within 24 hours. Data normality was tested using the Kolmogorov Smirnov test. Unpaired t-test was used in normal data distribution and the Mann-Whitney U test was used in abnormal data distribution.

Results: At 4 hours after the fascia iliac block, there was no difference between the groups. There was a significant difference in NRS at 8 hours ($p = 0.037$), and at 12 and 24 hours between the groups ($p < 0.001$). There was no significant difference in the number of rescue analgesia events between the groups ($p \text{ value} = 0.111$). The longest sensory block duration occurred in the 0,25% group, meanwhile the fastest mobilization time occurred in the 0,0625% group. Interleukin-6 levels increased in each group at the 6 hours and decreased at the 12 hours in the 0,25% group.

Conclusion: Fascia iliaca block can be used as a multimodal analgesia management in femoral ORIF. Pain scores and requirement for rescue analgesia were lower in the 0,125% and 0,25% levobupivacaine group compared to 0,0625% group. Time of mobilization was faster in the 0,0625% group.

Keywords: Regional anesthesia, multimodal analgesia, peripheral nerve block, levobupivacaine.

DAFTAR ISI

Halaman Sampul	i
Lembar Pengesahan	ii
Penyataan Keaslian	ii
Kata Pengantar	iv
Abstrak	vi
Abstrack	vii
Daftar Isi	viii
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Hipotesis.....	3
1.4 Tujuan Penelitian.....	3
1.4.1 Tujuan Umum.....	3
1.4.2 Tujuan Khusus.....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Fraktur Femur	6
2.2 Nyeri Pascabedah.....	7
2.2.1 Definisi Nyeri.....	7
2.2.2 Patofisiologi Nyeri Pascabedah.....	7
2.2.3 Penilaian Nyeri.....	11
2.3 Blok Fascia Iliaca.....	12
2.3.1 Anatomi Kompartemen Fascia Iliaca.....	12
2.3.2 Dosis Anestesi Lokal pada Blok Fascia Iliaca.....	13
2.4 Levobupivakain.....	16
2.4.1 Mekanisme Kerja.....	17
2.4.2 Farmakokinetik.....	17
2.4.3 Farmakodinamik.....	18
2.5. Interleukin 6 (IL-6)	18
2.5.1. Peran IL-6.....	18
2.5.2. Peran IL-6 Pada Inflamasi.....	19
2.5.3. Peran IL-6 Pada Mekanisme Nyeri.....	19
KERANGKA TEORI.....	21
KERANGKA KONSEP	22
METODOLOGI PENELITIAN	23
5.1 Desain penelitian	23
5.2 Tempat dan waktu penelitian.....	23
5.3 Populasi.....	23

5.4	Sampel penelitian dan cara pengambilan sampel.....	23
5.5	Perkiraan besar sampel.....	23
5.6	Kriteria inklusi dan eksklusi.....	24
5.6.1	Kriteria inklusi.....	24
5.6.2	Kriteria eksklusi.....	24
5.6.3	Kriteria <i>drop out</i>	24
5.7	Ijin Penelitian Dan Kelayakan Etik.....	25
5.8	Metode Kerja.....	25
5.9	Alur penelitian.....	27
5.10	Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel.....	28
5.11	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	29
5.12	Pengolahan dan Analisa Data.....	30
5.13	Jadwal Penelitian.....	31
5.14	Personalia Penelitian	31
5.15	Rincian Biaya Penelitian	32
HASIL PENELITIAN		33
6.1	Karakteristik Sampel Penelitian dengan Variabel Penelitian.....	33
6.1.1	Karakteristik Umur, Jenis Kelamin dan Indeks Massa Tubuh ..	33
6.2	Durasi Analgesia dan Kebutuhan Rescue Analgesia.....	33
6.2.1	Durasi Blok Sensorik.....	33
6.2.2	Waktu Mobilisasi	35
6.2.3	Kebutuhan Rescue Analgesia.....	36
6.3	Perbandingan NRS	36
6.3.1	Perbandingan NRS pada Ketiga Kelompok	36
6.4.	Kadar Interleukin 6.....	38
PEMBAHASAN		40
7.1.	Karakteristik Sampel.....	40
7.2.	Durasi Blok Sensorik.....	40
7.3.	Waktu Mobilisasi.....	42
7.4.	Kebutuhan Rescue Analgesia	44
7.5.	Perbandingan NRS.....	44
KESIMPULAN, KETERBATASAN PENELITIAN, DAN SARAN		47
8.1.	Kesimpulan	47
8.2.	Keterbatasan Penelitian.....	47
8.3.	Saran.....	47
DAFTAR PUSTAKA.....		48

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Fraktur merupakan suatu kondisi dimana terjadi diskontinuitas tulang. Penyebab terbanyak fraktur adalah kecelakaan, baik itu kecelakaan kerja, kecelakaan lalu lintas dan sebagainya. Fraktur femur adalah kondisi cedera yang paling sering membutuhkan rawat inap. Sebagian besar fraktur femur diakibatkan oleh karena mekanisme benturan keras, dan pasien datang dengan gejala pembengkakan, deformitas, nyeri tekan pada bagian yang terkena. Sementara itu manajemen kegawatdaruratan pada pasien dengan fraktur femur yaitu berupa analgesia dan pemantauan status neurovaskuler dari ekstremitas yang terlibat.^{1,2.}

Pada saat ini, protokol *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) telah sering digunakan dalam berbagai prosedur bedah dimana bertujuan untuk meningkatkan hasil dengan mengurangi dampak fisiologis pascabedah. Khususnya meminimalisir rasa nyeri, mengurangi kebutuhan opioid, mengurangi durasi puasa dan tirah baring. Beberapa protokol ERAS saat ini untuk bedah bagian ekstremitas bawah yaitu *Opioid Sparing Anesthesia* (OSA), *Local Infiltration Analgesia* (LIA), serta mobilisasi dini pascabedah. Prosedur LIA dengan cara menginfiltrasi volume besar obat anestesi lokal pada daerah bedah dengan tujuan memperpanjang durasi analgesia.³

Sementara itu, manajemen nyeri pascabedah dapat dioptimalkan dengan menggunakan protokol *Procedure Specific Pain Management* (PROSPECT) dimana tujuan dari hal ini adalah memberikan rekomendasi praktik untuk mencegah dan mengobati nyeri setelah prosedur bedah tertentu berbasis bukti, sehingga dapat menangani keterbatasan seorang pasien.⁵

Sebagian besar fraktur femur terbuka dapat ditangani dengan tindakan bedah yaitu salah satunya dengan tindakan *Open Reduction Internal Fixation* (ORIF). Pascabedah diberikan mobilisasi yang aman sehingga menciptakan peluang yang baik dalam hal pemulihan fungsional. Teknik anestesi yang dapat dilakukan dalam penanganan proses pembedahan fraktur femur yaitu dengan anestesi umum atau blok subarachnoid maupun anestesi epidural. Mobilisasi dan rehabilitasi pascabedah merupakan satu kesatuan dalam keseluruhan manajemen

pada pasien yang mengalami fraktur femur. Untuk itu dibutuhkan analgesia yang adekuat pada periode pascabedah untuk efektivitas rehabilitasi dan mencegah komplikasi yang terkait dengan imobilitas dan tirah baring yang berkepanjangan.^{3,6.}

Pada studi kasus yang dipaparkan oleh Robert Keehan dkk (2014) mengenai keberhasilan dalam menangani nyeri pada pasien yang menjalani pembedahan bipolar hemiarthroplasty dengan intervensi blok kompartemen fascia iliaca dengan menggunakan obat Levobupivakain isobarik 0,25% sebanyak 30 ml. Dimana ditunjukkan dengan tidak adanya keluhan, hilangnya rasa nyeri pada saat melakukan fleksi pada panggul dan tidak ada kelemahan motorik. Pasien dapat bangkit dari tempat tidur dan mulai berjalan dengan pengawasan ketat oleh tenaga kesehatan. Sementara itu, Neetu Gupta dkk (2017) juga membuktikan efektifitas penggunaan Levobupivakain isobarik 0,25% terhadap blok fascia iliaca pada pasien geriatri yang mengalami fraktur femur dan diberikan blok tersebut sebelum pasien diposisikan untuk blok subarachnoid, menunjukkan rerata skor VAS sebelum diberikan blok fascia iliaca yaitu 9 dan yang telah diberikan blok fascia iliaca rerata skor VAS yaitu 2. Adapun konsentrasi lain Levobupivakain diatas 0,25% yang dibuktikan oleh Cox dkk (2013), dengan percobaan membandingkan konsentrasi antara Levobupivakain 0,5% dan 0,25% untuk blok pleksus brachialis supraklavikular menunjukkan efek durasi analgesia yang lebih panjang lagi sekitar 17 jam pada penggunaan obat Levobupivakain 0,5% dibandingkan kelompok Levobupivakain 0,25% dengan durasi 14 jam.^{3,4}

Levobupivakain isobarik dengan konsentrasi dibawah 0,25% untuk blok saraf perifer pada pasien yang menjalani bedah ekstremitas bawah khususnya regio femur sampai saat ini belum pernah diteliti. Oleh karena itu, pada penelitian ini akan diberikan perbandingan konsentrasi obat Levobupivakain isobarik 0,0625%, 0,125% dan 0,25% pada blok fascia iliaca terhadap durasi analgesia, kebutuhan *rescue* analgesia, serta kebutuhan opioid pascabedah. Akan dinilai apakah dengan konsentrasi obat dibawah 0,25% akan cukup untuk menjadi analgetik yang adekuat sehingga dapat menurunkan dosis toksik obat anestetik lokal.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini :

1. Apakah terdapat perbedaan durasi analgesia, waktu mobilisasi, waktu *rescue* analgesia, skor nyeri, kebutuhan opioid dan kadar IL-6 pascabedah

antara kelompok pasien yang diberikan blok fascia iliaca dengan Levobupivakain isobarik 0,0625%, kelompok pasien yang diberikan blok fascia iliaca dengan Levobupivakain isobarik 0,125%, dan kelompok pasien yang diberikan blok fascia iliaca dengan Levobupivakain isobarik 0,25% pada pascabedah ORIF femur ?

1.3 Hipotesis

Penelitian ini memiliki hipotesis :

1. Ada perbedaan durasi analgesia, waktu mobilisasi, waktu *rescue* analgesia, skor nyeri, kadar IL-6 dan kebutuhan opioid pascabedah antara kelompok pasien yang diberikan blok fascia iliaca dengan Levobupivakain isobarik 0,0625%, kelompok pasien yang diberikan blok fascia iliaca dengan Levobupivakain isobarik 0,125%, dan kelompok pasien yang diberikan blok fascia iliaca dengan Levobupivakain isobarik 0,25% pada pascabedah ORIF femur.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah :

Untuk membandingkan pengaruh perbedaan konsentrasi Levobupivakain isobarik 0,0625%, 0,125% dan 0,25% pada blok fascia iliaca terhadap durasi analgesia, waktu mobilisasi, waktu *rescue* analgesia, nilai *Numeric Rating Scale* (NRS), kadar IL-6 dan kebutuhan opioid pascabedah pada ORIF femur.

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Membandingkan durasi analgesia pascabedah antara kelompok perlakuan yaitu pasien yang diberikan blok fascia iliaca dengan Levobupivakain isobarik 0,0625%, kelompok yang diberikan blok fascia iliaca dengan Levobupivakain isobarik 0,125%, dan kelompok yang diberikan blok fascia iliaca dengan Levobupivakain isobarik 0,25% pascabedah ORIF femur.
2. Membandingkan lama waktu pemberian *rescue* analgesia pertama pascabedah antara kelompok perlakuan yaitu pasien yang diberikan blok fascia iliaca dengan Levobupivakain isobarik 0,0625%, kelompok yang

diberikan blok fascia iliaca dengan Levobupivakain isobarik 0,125% dan kelompok yang diberikan blok fascia iliaca dengan Levobupivakain isobarik 0,25% pascabedah ORIF femur.

3. Membandingkan kadar IL-6 antara kelompok perlakuan yaitu pasien yang diberikan blok fascia iliaca dengan Levobupivakain isobarik 0,0625%, kelompok yang diberikan blok fascia iliaca dengan Levobupivakain isobarik 0,125% dan kelompok yang diberikan blok fascia iliaca dengan Levobupivakain isobarik 0,25% pascabedah ORIF femur.
4. Membandingkan skor nyeri pada jam ke 4,8,12,24 pasca bedah dengan menggunakan *Numeric Rating Scale* (NRS) antara kelompok perlakuan yaitu pasien yang diberikan blok fascia iliaca dengan Levobupivakain isobarik 0,0625%, kelompok yang diberikan blok fascia iliaca dengan Levobupivakain isobarik 0,125% dan kelompok yang diberikan blok fascia iliaca dengan Levobupivakain isobarik 0,25% pascabedah ORIF femur.
5. Membandingkan kebutuhan opioid pascabedah antara kelompok perlakuan yaitu pasien yang diberikan blok fascia iliaca dengan Levobupivakain isobarik 0,0625%, kelompok yang diberikan blok fascia iliaca dengan Levobupivakain isobarik 0,125% dan kelompok yang diberikan blok fascia iliaca dengan Levobupivakain isobarik 0,25% pascabedah ORIF femur.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Manfaat Umum

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan atau sumber rujukan dalam penelitian lanjutan mengenai efektivitas penggunaan Levobupivakain isobarik 0,0625%, Levobupivakain isobarik 0,125% dan Levobupivakain isobarik 0,25% pada blok fascia iliaca sebagai salah satu modalitas analgesia pada pasien pascabedah ORIF femur.

2. Manfaat Praktis

Kegunaan praktis dari penelitian ini jika terbukti bermakna, maka penggunaan Levobupivakain isobarik dengan konsentrasi 0,0625%, 0,125% dan 0,25% pada blok fascia iliaca dapat dijadikan sebagai salah satu pilihan multimodal analgesia pada pasien pascabedah ORIF femur.

3. Manfaat Akademis

Hasil penelitian ini diharapkan bermanfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang ilmu anestesi serta sebagai acuan proses pendidikan.

4. Manfaat Pelayanan Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan masukan khususnya bagi praktisi medis tentang efektivitas penggunaan Levobupivakain isobarik dengan konsentrasi 0,0625%, 0,125% dan 0,25% pada blok fascia iliaca sebagai multimodal analgesia sehingga praktisi medis khususnya dokter anestesi dapat meningkatkan standar pelayanan kesehatan kepada masyarakat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Fraktur Femur

Definisi dari fraktur femur adalah terjadinya diskontinuitas dari tulang paha atau femur. Fraktur femur sangat bervariasi, tergantung kekuatan yang menyebabkan patahnya tulang tersebut. Potongan tulang mungkin saja stabil dan dapat pula bergeser. Begitupun luka yang disebabkan pada daerah sekitar kulit mungkin saja utuh (tertutup) atau dapat pula menembus kulit (terbuka). Arneson TJ dkk (2013) mengemukakan terjadinya fraktur femur dengan rentang angka yang bervariasi mulai dari 0,1% hingga 3% insiden tahunan rerata (37 hingga 100.000 pasien pertahun) selama 5 tahun, dengan kategori pria dewasa muda mendominasi kejadian tersebut. Sementara itu menurut Departemen Kesehatan Republik Indonesia (Depkes RI) tahun 2011, dari sekian banyak kasus fraktur di Indonesia, fraktur pada ekstremitas bawah khususnya fraktur femur (total kasus 19.629 dari 45.987) akibat kecelakaan memiliki prevalensi tertinggi dengan dominasi kejadian dikalangan anak muda dibawah 40 tahun dan 85% kejadian fraktur femur diakibatkan karena trauma energi moderat.^{1,7,8}

Dislokasi dari fraktur femur dapat terjadi berdasarkan tiga hal: seberapa besar kekuatan yang menimpa, aksi otot, dan gaya gravitasi. Fraktur yang terjadi pada bagian proximal menjadi fleksi dan berotasi eksternal karena muskulus iliopsoas yang berada pada trochanter minor, sementara fraktur pada bagian distal akan mengarah keatas dan medial oleh karena kelompok otot adductor dan otot pada paha belakang. Sedangkan pada fraktur sepertiga tengah, fragmen proksimal akan cenderung aduksi karena adanya kekuatan aksial yang kuat oleh otot aduktor.^{9,10}

Dalam hal klinis, fraktur femur merupakan suatu kondisi cedera yang perlu segera penanganan. Traksi dapat dijadikan langkah utama pada pasien yang menunggu waktu bedah. Untuk penanganan nyeri, analgesia oral maupun intravena serta blok regional sebagai pertimbangan lain dapat dilakukan dengan anestesi lokal.^{8,10}

Sebagian besar kejadian fraktur femur harus diberi tindakan dalam jangka waktu 24-48 jam. Namun terkadang tindakan fiksasi akan ditunda sampai cedera lain yang mengancam jiwa atau kondisi medis menjadi stabil. Sementara itu pascabedah menjadi masalah lain terhadap pasien dikarenakan munculnya nyeri yang sulit ditangani. Salah satu penanganan yang baik yaitu blok nervus femoralis. Blok femoralis saat ini telah digunakan untuk berbagai tujuan, dapat sebagai analgesia intraoperatif maupun perawatan pasca operatif.^{7,11}

2.2 Nyeri Pascabedah

2.2.1 Definisi Nyeri

International Association for Study of Pain (IASP), mendefinisikan nyeri sebagai suatu pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang secara tipikal disebabkan oleh, atau menyerupai, kerusakan jaringan aktual atau potensial. Nyeri memiliki dua komponen utama, yaitu komponen emosional (psikogenik) dan sensorik (fisik). Nyeri dapat dibagi berdasarkan waktu dan lamanya berlangsung (transien, intermiten, atau persisten), intensitas (ringan, sedang dan berat), karakteristik nyeri (tajam, tumpul, dan terbakar), ataupun penjarannya (superfisial, dalam, lokal atau difus). Nyeri dapat menggambarkan penderitaan melalui komponen kognitif dan emosionalnya.^{12,13}

Nyeri yang dirasakan pada pasien setelah menjalani bedah berhubungan dengan tingkat kerusakan jaringan dan tempat pembedahan. Nyeri yang tidak berkurang setelah bedah dapat mengganggu fungsi fisiologis dan dapat mempengaruhi masa pemulihan pasien setelah bedah. Proses pembedahan juga dapat mengaktivasi respon stress. Peradangan atau cedera saraf yang ditimbulkan akibat bedah dapat mengubah proses sensorik pada tingkat perifer maupun sistem saraf pusat berdasarkan sensitifitas yang dihasilkan.^{14,15}

2.2.2 Patofisiologi Nyeri Pascabedah

Prosedur pembedahan memberikan efek bifasik pada tubuh manusia yang berimplikasi pada manajemen nyeri. Pertama, selama prosedur bedah berlangsung menimbulkan trauma pada jaringan sehingga menghasilkan rangsangan noksius dan nosiseptif yang baik. Kedua, setelah bedah berakhir terjadi pula proses inflamasi pada lapangan bedah yang juga dapat menghasilkan rangsangan noksius. Kedua proses ini menciptakan sensitisasi nyeri. Hal ini terjadi pada tingkat perifer dimana terdapat penurunan ambang batas aferen

nosiseptif dan pada sistem saraf pusat terjadi peningkatan eksitasi dari neuron tulang belakang yang terlibat dalam proses transmisi.¹⁵

Sensitisasi perifer dapat terjadi dengan berbagai stimuli seperti suhu, taktil, mekanik, kimiawi dan tempat pertama yang akan dituju adalah dorsal horn. Rangsangan noksius yang berkepanjangan mengakibatkan peradangan dan kerusakan jaringan. Sehingga memicu pelepasan *inflammatory soup* mediator inflamasi seperti serotonin bradikinin, prostaglandin dan histamin. Substansi ini membuat sensitisasi nosiseptor dengan ambang yang tinggi. Biasanya dengan ambang yang rendah tidak menyebabkan rasa nyeri, karena dengan ambang yang tinggi inilah sehingga memicu terjadinya rasa nyeri. Normalnya serat C (serat penghantar lambat yang mentransmisi nyeri tumpul) akan tetap stabil jika tanpa rangsangan, tetapi karena adanya cedera akut pada jaringan maka nosiseptor ini menjadi sensitif dan menimbulkan mediator inflamasi sehingga menyebabkan rasa nyeri.^{13,15}

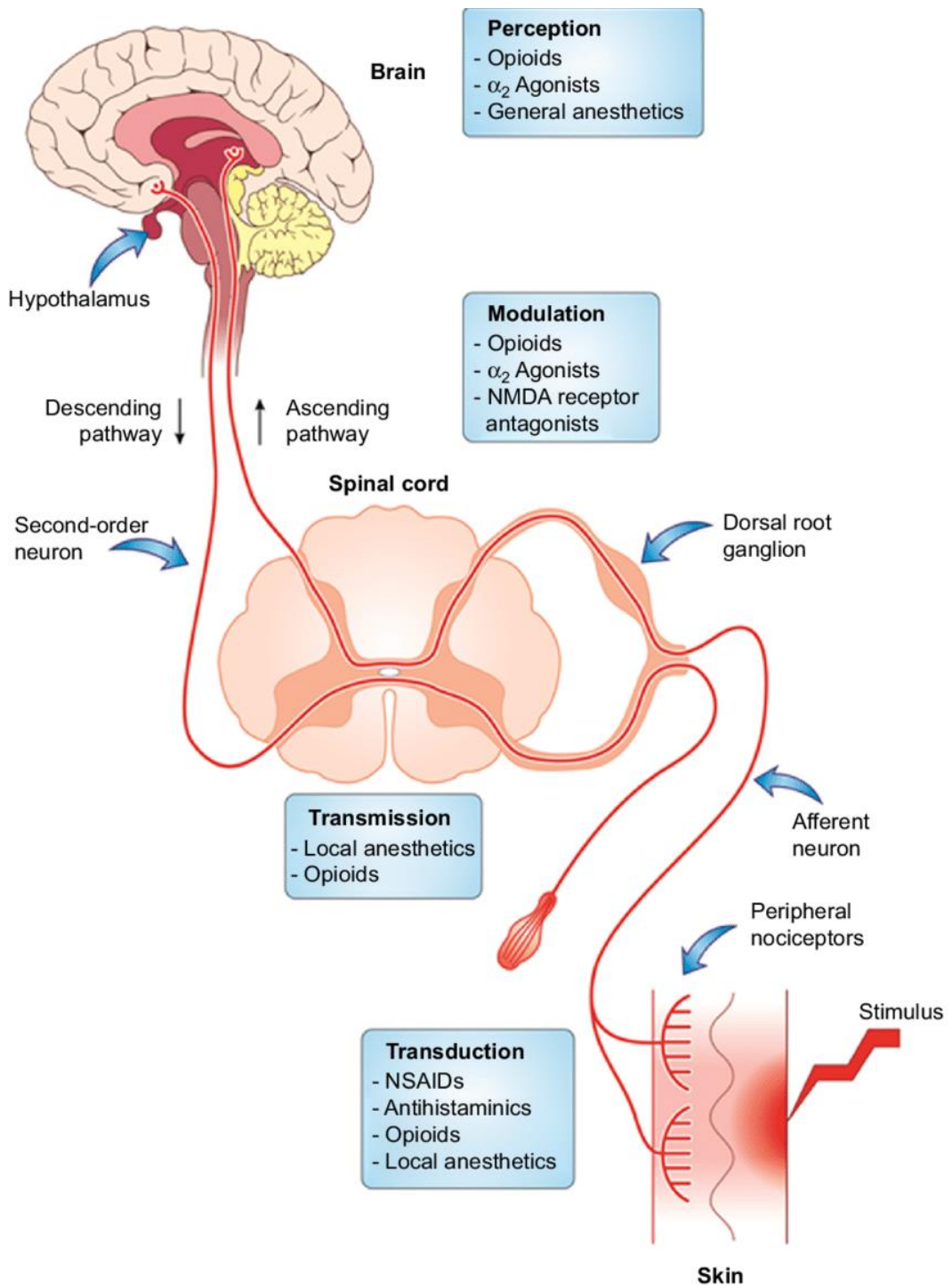
Sementara itu, sensitisasi sentral berfokus pada mekanisme dalam kornu dorsalis. Setelah terjadi cedera, muncul peningkatan respon mekanik yang seharusnya normal menjadi nyeri (allodinia) dan suatu stimulus noksius lemah yang normal menyebabkan nyeri, kini dirasakan sangat nyeri (hiperalgesia). Aktivitas nosiseptor C yang berkelanjutan atau berulang akan mengubah respon pada sistem saraf pusat yang masuk melalui perifer. Ketika rangsangan secara identik terjadi berulang kali, terjadi pula peningkatan secara progresif respon neuron dalam kornu dorsalis sumsum tulang belakang atau dikenal dengan istilah '*wind up*'. Hal ini memungkinkan ukuran neuron pada kornu dorsalis semakin bertambah.^{13,15}

Ada beberapa proses yang harus dilalui dalam proses nyeri yaitu:^{16,17}

1. Transduksi. Konversi energi dapat berupa suhu, mekanik, atau rangsangan kimia menjadi energi listrik (impuls saraf) oleh reseptor sensorik yang disebut nosiseptor. Nosiseptor lebih sensitif terhadap trauma jaringan yang berpotensi merusak jaringan tersebut. Sinyal dari nosiseptor ini akan melewati dua serabut: serabut C tidak bermielin dengan konduksi lambat dan serat A δ dengan konduksi cepat. Cedera pada jaringan menyebabkan kerusakan sel dan melepaskan mediator inflamasi (prostaglandin, bradikinin, sitokin, histamin, serotonin). Dari beberapa mediator ini mengaktifkan nosiseptor (menghasilkan impuls saraf) dan sebagian besar lainnya menjadi

lebih sensitif (meningkatkan rangsangan). Aktivasi dari nosiseptor ini menyebabkan terjadinya rasa nyeri. Beberapa analgetik diperlukan bertujuan untuk menangani proses inflamasi yang menghasilkan sensitisasi. Sebagai contoh obat anti inflamasi non steroid (NSAID) untuk menghambat siklooksigenase (COX), sehingga menekan sintesis prostaglandin.

2. Transmisi. Transmisi sinyal saraf yang berasal dari proses transduksi (perifer) menuju sumsum tulang belakang dan otak. Sebagian besar impuls saraf sensorik berjalan melalui inervasi persarafan (akson) yang berasal dari serabut aferen primer menuju kornu dorsalis di sumsum tulang belakang. Kemudian serabut aferen primer ini menyebarkan impuls pada kornu dorsalis melalui pelepasan asam amino (glutamat, aspartat) dan neuropeptida (substansi P) dalam sinaps antar sel. Aktivasi neuron akan diproyeksikan menjadi impuls nosiseptif menuju otak khususnya bagian thalamus melalui traktus spinothalamikus. Beberapa analgetik yang berfungsi untuk menghambat nosiseptif pada kornu dorsalis. Contohnya, opioid akan mengikat reseptor opioid pada aferen primer serta meniru efek penghambatan opioid endogen.
3. Modulasi. Terjadi pada berbagai tingkat (perifer, spinalis supraspinalis). Serabut saraf pada jalur ini akan melepaskan zat penghambat misalnya opioid endogen, serotonin, norepinefrin, *gamma-aminobutyric acid* (GABA) di sinapsis dengan neuron lain di kornu dorsalis. Substansi ini berikatan dengan reseptor pada aferen primer dan neuron pada kornu dorsalis serta menghambat transmisi nosiseptif. Modulasi endogen seperti itu menciptakan berbagai variasi dalam persepsi nyeri pada pasien yang mengalami cedera. Beberapa analgetik yang meningkatkan efek penghambatan dalam modulasi seperti contohnya antidepresan menghambat pengambilan kembali serotonin dan norepinefrin didalam sinaps, meningkatkan aktivitas modulasi nyeri endogen.
4. Persepsi. Respon terhadap sinyal yang tiba dikonversi menjadi rasa nyeri, rasa tidak nyaman yang disadari pada bagian tubuh dan digambarkan sebagai ancaman. Informasi nosiseptif dari kornu dorsalis berjalan dari thalamus menuju somatosensori kontralateral. Dimana secara somatotopik akan memberikan informasi berupa lokasi, intensitas dan kualitas nyeri.



Gambar 1. Lima elemen proses terjadinya nyeri.
 Dikutip dari: Dureja dkk¹⁷

2.2.3 Penilaian Nyeri

Nyeri merupakan perasaan sensorik dan emosional tidak menyenangkan dan mengacu pada kerusakan jaringan. Hal ini merupakan fenomena sensual dan persepsi yang menyebabkan penderitaan dan kecemasan yang berhubungan dengan emosional. Penilaian nyeri dapat menjadi sederhana dan mudah ketika kita berhadapan dengan nyeri akut sebagai suatu gejala trauma atau penyakit. Penilaian lokasi dan intensitas nyeri seringkali telah dirasa cukup dalam praktik klinis sehari-hari. Namun aspek penting lainnya selain menilai intensitas nyeri yaitu pengukuran nyeri saat diberikan uji klinis pengobatan nyeri akut. Karena nyeri adalah suatu hal yang subjektif, sulit untuk menilai nyeri pada pasien jika tidak terjalin komunikasi dengan baik. Untuk nyeri akut yang disebabkan oleh trauma, pembedahan, persalinan, atau penyakit medis lainnya, menentukan lokasi dan intensitas nyeri sangat membantu untuk menilai rasa sakit dan mengevaluasi efek pengobatan berdasarkan hal yang mendasarinya.^{18,19}

Terdapat berbagai skala yang dapat digunakan untuk menilai nyeri, mulai dari pasien neonates hingga usia lanjut. Namun tiga skala yang paling umum direkomendasikan untuk digunakan untuk menilai nyeri adalah : skala numerik, skala Wong-Baker dan skala FLACC.²⁰

Skala numerik adalah skala nyeri yang paling umum digunakan untuk pasien dewasa dan kooperatif, skala nyeri dimulai dari angka 0 dan nilai yang paling tinggi adalah angka 10. Metode ini dapat diaplikasikan secara verbal maupun melalui tulisan, sangat mudah dimengerti dan mudah dilaksanakan.²⁰



Gambar 2. *Numeric Rating Scale.*
Dikutip dari: Filingim²¹

2.3 Blok Fascia Iliaca

Blok fascia iliaca adalah teknik anestesi regional yang memblokir distribusi sensoris dari nervus kutaneus femoralis lateral. Teknik ini pertama kali diperkenalkan oleh Dallens dan koleganya pada tahun 1989 dan menjadi populer sebagai teknik anestesi regional untuk prosedur bedah yang melibatkan tulang sendi panggul dan paha.^{22,23}

Blok fascia iliaca dengan cara pendekatan anterior pada pleksus lumbal dimana obat anestetik lokal diinjeksikan dibawah kompartemen fascia iliaca, dengan tujuan memblok nervus femoralis, nervus obturator, dan nervus kutaneus lateralis. Blok ini diakui mampu mengurangi nyeri pada fraktur femur dan sebagai tatalaksana nyeri pascabedah.^{23,24}

Blok fascia iliaca dapat dilakukan dengan cara sederhana (landmark) maupun dengan bantuan ultrasonografi (USG). Secara anatomi, landmark untuk menentukan blok fascia iliaca inguinal yaitu menentukan ligament inguinalis, anterior spina iliaca superior (ASIS), dan tuberkulum pubis. Sedangkan dengan bantuan USG dengan mengidentifikasi arteri femoralis pada lipatan inguinal. Kemudian diinjeksikan obat lokal anestesi sekitar 30-40 ml yang dibutuhkan untuk memblok nervus femoralis, nervus obturator dan nervus kutaneus femoralis lateral.²³

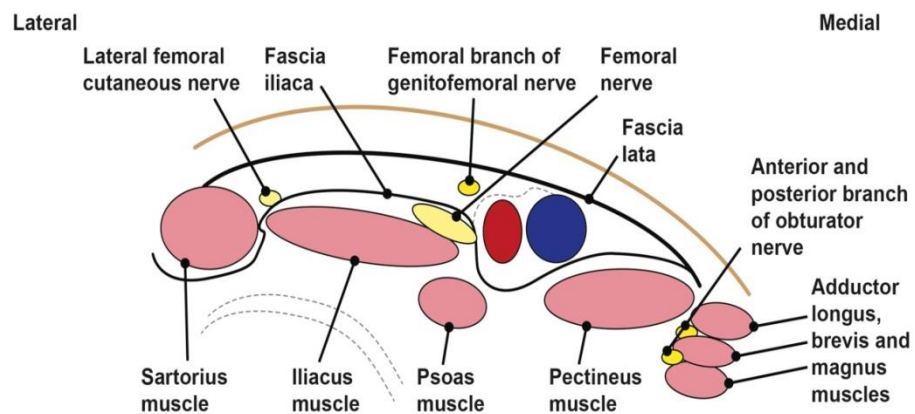
2.3.1 Anatomi Kompartemen Fascia Iliaca

Inervasi persarafan pada bagian ekstremitas bawah melalui empat saraf utama : nervus skiatik, nervus femoralis, nervus obturator, dan nervus kutaneus femoralis lateral. Nervus femoralis, nervus obturator, dan nervus kutaneus femoralis lateral semuanya berasal dari pleksus lumbalis, sedangkan nervus skiatik berasal dari lumbal dan pleksus lumbosakral.²⁵

Kompartemen fascia iliaca berupa ruang laten yang terletak pada regio inguinal atau daerah paha atas. Berisi tiga pleksus lumbalis: nervus femoralis, nervus kutaneus femoralis lateral, dan nervus obturator. Di sisi lain, nervus femoralis dan nervus kutaneus femoralis lateral berada tepat dibawah fascia iliaca. Fascia iliaca berasal dari bagian bawah vertebra thorakal menuju femur anterior, menutupi otot psoas mayor dan iliacus. Pada bagian atas ligamentum femoralis, arteri femoralis terletak di bagian superfisial dari fascia iliaca. Sementara itu batas-batas dari fascia iliaca pada bagian anterior, bagian permukaan posterior

fascia iliaca yang menutupi musculus iliaca dan psoas mayor. Pada bagian posterior, berbatasan dengan permukaan anterior musculus iliaca dan psoas mayor. Pada bagian medial, berbatasan dengan columna vertebralis dan krista iliaca. Inervasi persarafan bagian medial, anterior dan lateral femur berasal dari L2 hingga L4.^{25,26}

Sebagai anestesi lokal, kompartemen ini dapat menyerap obat dengan volume yang cukup besar agar dapat menyebar setidaknya meliputi dua dari tiga saraf utama dimana memberikan suplai untuk bagian medial, anterior dan lateral femoralis dengan satu kali injeksi tunggal, yaitu nervus femoralis dan nervus kutaneus femoralis lateral.²⁶



Gambar 3. Anatomi fascia iliaca.
Dikutip dari: Tarekegn dkk²⁶

2.3.2 Dosis Anestesi Lokal pada Blok Fascia Iliaca

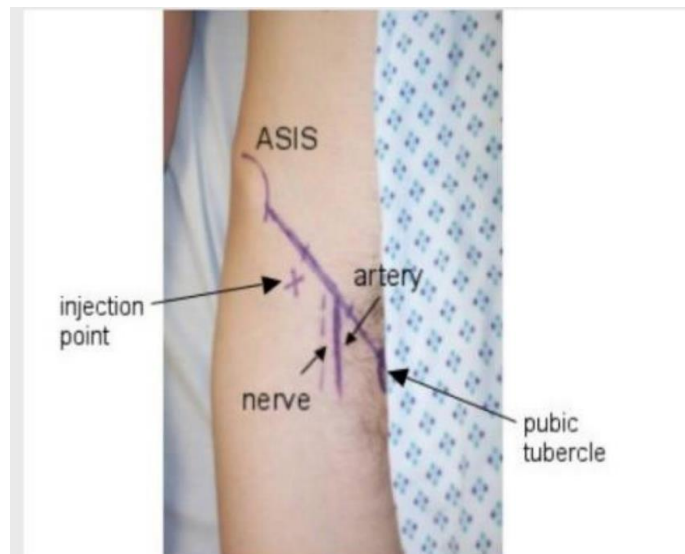
Jenis, jumlah, dan konsentrasi agen anestesi lokal memiliki peran yang penting dalam proses memblok baik saraf sensorik maupun motorik. Berbagai macam percobaan yang menunjukkan volume 20-40 mL obat anestesi lokal dianggap efektif untuk melakukan blok pada orang dewasa. Sedangkan menurut referensi lainnya menunjukkan untuk perhitungan dosis bolus berdasarkan berat badan pasien (20 mL untuk berat badan 50 kg, 25 mL untuk berat badan 50-70 kg, dan 30 mL untuk berat badan 70 kg). Sementara itu untuk hal konsentrasi obat, 0,5% atau 0,25% Bupivakain atau 0,2% hingga 0,5% Ropivakain dapat digunakan untuk injeksi bolus. Untuk melakukan teknik blok ini dibutuhkan peralatan set anestesi regional: ^{25,27.}

1. Mesin ultrasound dengan transduser linier (6-14 MHz)
2. Handuk steril dan duk steril
3. Nampan standar untuk blok regional
4. Dispo 20 ml dengan anestesi lokal
5. Jarum 22 gauge 80-100mm untuk blok
6. Sarung tangan steril

Blok saraf ini dilakukan dengan cara pasien berbaring posisi supine dengan tempat tidur atau meja diratakan untuk memaksimalkan akses ke area inguinal. *Landmark* anatomi berupa ligament inguinalis, anterior spina iliaca superior (ASIS), dan tuberkel pubis. Saat pasien berbaring posisi supine, dapat diidentifikasi garis yang menghubungkan ASIS dan tuberkel pubis dan dibagi menjadi tiga bagian. Tempat injeksi yang tepat pada titik 1 cm caudal ke sepertiga lateral dan dua pertiga medial. Denyut arteri femoralis dipalpasi sekitar 1,5 cm medial dari titik injeksi. Bevel pendek yang tumpul dimasukkan secara tegak lurus pada kulit dan sudut jarum disesuaikan sekitar 60 derajat dan diarahkan ke kranial. Seperti sensasi 'pop' dapat dirasakan saat jarum melewati fascia lata, dan yang kedua saat melewati fascia iliaca. Sudut jarum disesuaikan sekitar 30 derajat dan lebih maju lagi sekitar 1-2 mm. Anestesi lokal harus dimasukkan tanpa adanya resistensi. Jika terjadi resistensi, maka tarik jarum secara perlahan dan ulangi prosesnya dengan bantuan aspirasi.^{23,25,26}

Palpasi denyut arteri femoralis adalah *landmark* yang baik, namun tidak lagi diperlukan karena arteri femoralis dapat divisualisasi dengan cepat dengan penempatan transduser secara melintang pada lipatan inguinalis, kemudian diikuti dengan gerakan perlahan baik ke arah medial maupun lateral. Miringkan probe secara perlahan untuk mengidentifikasi hiperechoic fascia iliaca superfisial hingga hipoechoic muskulus iliopsoas. Secara medial, nervus femoralis tervisualisasi antara iliopsoas dan fascia iliaca dengan kedalaman 2-4 cm pada lateral arteri femoralis. Fascia lata juga dapat diidentifikasi diatas fascia iliaca. Dan secara lateral, muskulus sartorius diidentifikasi dengan bentuk segitiga yang khas saat dikompresi oleh transduser. Kemudian lakukan desinfeksi kulit dan infiltrasi anestesi lokal. Jarum dimasukkan dengan teknik *inplane* dengan tujuan menempatkan ujung jarum dibawah fascia iliaca di sepertiga lateral garis antara ASIS dan tuberkulum pubis. Aspirasi dilakukan

sebelum injeksi anestesi lokal 1-2 ml. Penempatan jarum yang benar dibuktikan dengan adanya pemisahan fascia iliaca dari musculus iliopsoas dengan anestesi lokal tersebar mengarah ke nervus femoralis medial dan lateral kista iliaca.^{23,27}



Gambar 4. *Landmark* diproyeksikan ke kulit. ASIS dan tuberkulum pubis, dengan ligament inguinalis sebagai penghubung. Arteri femoralis teraba didekat titik pertemuan sepertiga medial dan ligamen inguinalis.

Dikutip dari: Tarekegn dkk²⁶



Gambar 5. a. Blok fascia iliaca dan blok nervus femoralis. Posisi probe pada lipatan inguinal dengan pendekatan jarum dari lateral ke medial.

b. Sono-anatomi pada lipatan inguinal menunjukkan fascia iliaca, nervus femoralis (FN), arteri femoralis (FA), vena femoralis (FV), dan musculus iliopsoas.

Dikutip dari: Dangle dkk²⁴

2.4 Levobupivakain

Levobupivakain adalah obat anestesi lokal golongan amida yang kerjanya relatif lebih lama, dengan aktivitas farmakologis yang sangat mirip dengan obat Bupivakain. Levobupivakain adalah S-enantiomer Bupivakain. Secara khusus, enansiomer Levobupivakain spesifik bermanfaat karena menunjukkan lebih sedikit vasodilatasi dan memiliki aksi yang lebih besar dibandingkan dengan Bupivakain dan dilaporkan efek terhadap sistem kardiovaskuler dan sistem saraf pusat lebih. Secara umum, sebagian besar efek samping potensial terkait dengan metode pemberian yang tidak tepat yang dapat menyebabkan paparan sistemik dan / atau toksisitas yang terkait dengan paparan yang berlebihan terhadap anestesi. Perubahan

selanjutnya didalam praktek anestesi klinik seperti penambahan dosis yang lebih lambat, dapat mengurangi kejadian toksisitas namun tidak dapat dijamin keamanannya jika terjadi injeksi intravaskuler.^{28,29}

2.4.1 Mekanisme Kerja

Levobupivakain bekerja dengan cara menghambat saluran natrium pada saraf sehingga pembentukan dan konduksi saraf juga terhambat. Dalam hal ini saraf yang bermielin lebih banyak yang terblok dibanding saraf yang tidak bermielin dan saraf yang kecil lebih mudah diblok dibanding saraf yang lebih besar. Secara umum, kecepatan anestesi berhubungan dengan diameter, mielinisasi dan kecepatan konduksi serabut saraf yang terkena. Secara khusus, obat mengikat bagian intraseluler dari saluran natrium dan memblokir masuknya natrium ke dalam sel-sel saraf sehingga mencegah depolarisasi. Hal ini membuat konduksi saraf baik sensorik maupun motorik terblokir terutama saluran natrium pada membran sel. Dan juga menghambat proses transmisi dan konduksi impuls pada tingkat jaringan.^{30,31}

2.4.2 Farmakokinetik

Dosis serta cara pemberian Levobupivakain menentukan konsentrasi plasma setelah pemberian karena penyerapannya tergantung pada vaskularisasi jaringan. Alpha 1-glikoprotein merupakan suatu protein yang berperan penting dalam pengikatan terhadap levobupivakain. Pengikatan protein levobupivakain lebih besar (97%) dibanding Bupivakain (95%), sekitar 3% beredar didalam plasma. Fraksi obat yang bebas didalam darah dapat memberikan efek samping dan toksik terhadap tubuh. Pada kondisi tertentu seperti kekurangan gizi dan sindrom nefrotik, jumlah protein yang tersedia lebih sedikit untuk berikatan dengan obat, sehingga menyebabkan fraksi obat yang bebas lebih besar dan menyebabkan efek toksik sekalipun dengan pemberian dosis yang lebih rendah.^{30,31}

Levobupivakain dimetabolisme dan dideteksi melalui urin dan feses. Studi *in vitro* menggunakan Levobupivakain menunjukkan bahwa isoform CYP3A4 dan isoform CYP1A2 memediasi metabolisme Levobupivakain menjadi desbutyl Levobupivakain dan Levobupivakain 3-hidroksi. Pada Studi *In vivo*, Levobupivakain 3-hidroksi mengalami

transformasi lebih lanjut menjadi konjugat glukuronida dan sulfat, kemudian di ekskresi menjadi urin. Inversi metabolik Levobupivakain menjadi R (+) - Bupivakain tidak terbukti baik *in vitro* maupun *in vivo*.^{30,31}

2.4.3 Farmakodinamik

Mekanisme kerja obat Levobupivakain sama dengan Bupivakain dan semua obat anestesi lokal dalam penggunaan klinisnya saat ini. *Minimum Local Analgesic Concentration* (MLAC) adalah perkiraan konsentrasi minimum yang memberikan efek anestesi yang cukup terhadap 50% pasien. Ketika konsentrasi minum analgesik lokal atau *minimum local analgesic concentration* (MLAC) mencapai membrane akson, kemudian memblokir saluran natrium pada saat beristirahat, dengan cara ini transmisi impuls saraf berhenti. Untuk efek terhadap jantung dan neurologis lebih rendah dengan menggunakan obat Levobupivakain dibanding Bupivakain dalam praktek anestesi regional seperti subarachnoid blok, anestesi epidural, blok pleksus brachialis, blok saraf perifer, blok okuler dan infiltrasi lokal. Obat ini juga digunakan pada anestesi intraoperatif, analgesia pada persalinan, pascabedah serta manajemen nyeri akut dan kronis.^{28,30}

Menurut Casati dan Urbanek (2003), kualitas blok sensorik maupun motorik sesuai dengan lebarnya diameter saraf, onset waktu pada blok saraf sciatica sekitar 25-30 menit dengan durasi rerata 14-16 jam dengan menggunakan Levobupivakain 0,25%. Semakin tinggi konsentrasi Levobupivakain, semakin cepat onset dan semakin tinggi durasi dan kualitas blok saraf perifer. MLAC pada Levobupivakain yaitu 0,083%.^{32,33}

2.5. Interleukin 6 (IL-6)

2.5.1. Peran IL-6

Dalam sistem saraf, sitokin proinflamasi klasik interleukin-6 (IL-6) berperan penting dalam pengembangan, diferensiasi, regenerasi dan degenerasi neuron tetapi bertindak sebagai molekul dengan potensi menguntungkan dan merusak. IL-6 dapat memberikan tindakan yang sepenuhnya berlawanan yang memicu kelangsungan hidup saraf setelah cedera atau menyebabkan degenerasi saraf dan kematian sel pada gangguan, seperti penyakit Alzheimer. Situs utama sintesis IL-6 adalah sel imun termasuk makrofag, sel glial dan neuron. Meskipun semua sitokin dari famili IL-6 bekerja melalui transduser sinyal IL-6 umum

gp130/IL6ST, IL-6 bersama dengan subunit pengikat ligan (IL-6R) merupakan suatu yang unik karena menggunakan kompleks reseptor homomerik gp130/IL6ST untuk mengatur inflamasi. Sinyal IL-6 yang berkumpul pada jalur pensinyalan umum di neuron sangat penting untuk tindakan pro-regeneratif neurotropin, seperti faktor pertumbuhan saraf (NGF). Melalui pensinyalan klasik dan alternatif downstream gp130, IL-6 meningkatkan diferensiasi neuron, pematangan, fungsi dan proses regeneratif IL-6 muncul sebagai sinyal komunikator kunci untuk interaksi neuroimun dalam sistem saraf dan melalui tindakan pleiotropiknya sangat penting dalam kesehatan dan penyakit.³⁴

2.5.2. Peran IL-6 Pada Inflamasi

IL-6 mempunyai peran penting dalam respons inflamasi. Proinflamasi IL-6 menginduksi hipersensitivitas mekanik dan termal. Hal ini karena kepekaan nosiseptor terhadap rangsangan mekanik dan termal yang dimediasi oleh aktivasi kinase dan regulasi selanjutnya dari saluran ion atau faktor inisiasi terjemahan eukariotik. Perubahan berturut-turut dari fungsi nosiseptor menetralkan protein gp130 (sgp130) yang larut mencegah IL-6 diinduksi kepekaan nosiseptor. IL-6 menyebabkan peradangan dan kepekaan neuron sensorik nosiseptif pada artritis yang diinduksi antigen tetapi juga bertindak sebagai penguat nyeri rematik pada tingkat sumsum tulang belakang dan dikaitkan dengan defisit mental pada pasien radang sendi.³⁴

2.5.3. Peran IL-6 Pada Mekanisme Nyeri

Selain pentingnya dalam mengendalikan kekebalan bawaan dan peradangan, IL-6 secara umum berperan pada mekanisme nyeri dan hipersensitivitas berhubungan dengan peradangan dan neuropati dengan berinteraksi tidak hanya dengan sel imun dan sel glia tetapi juga neuron di sepanjang jalur nyeri.¹⁵ Berbagai model patologis nyeri berkaitan dengan IL-6 menunjukkan bahwa peningkatan tingkat ekspresi IL-6, IL-6R, dan gp130 di sumsum tulang belakang dan ganglia akar punggung. Selain itu, pemberian IL-6 dapat menyebabkan allodinia mekanis atau hiperalgesia termal, dan suntikan intratekal antibodi penetral anti-IL-6 mengurangi perilaku yang berhubungan dengan rasa sakit ini. Selanjutnya, IL-6 dilaporkan terkait erat dengan plastisitas nosiseptif dengan meningkatkan terjemahan dalam neuron sensorik. IL-6 juga terbukti berkontribusi pada kepekaan nosiseptor dan kepekaan sentral. Artinya peran IL-6 dalam patologis menunjukkan bahwa penargetan IL-6 atau

reseptornya dapat mengungkapkan intervensi terapeutik baru untuk pengelolaan nyeri patologis. Selain itu, antibodi monoklonal anti-IL-6R yang dimanusiakan telah menunjukkan kemanjuran dan keamanan yang sangat baik terhadap berbagai penyakit.³⁵

Secara umum, defisiensi IL-6 menyebabkan gangguan sensorik, dan mempengaruhi fungsi neuron aferen primer. Hampir semua neuron sensorik mengekspresikan gp130 di membran badan sel tetapi juga di sepanjang akson perifer serta prosesus sentral dan dengan demikian dapat bereaksi terhadap pelepasan IL-6 dari sel Schwann dan makrofag yang menyerang. IL-6 merupakan stimulan untuk aferen otot mekanosensitif ambang rendah dan menginduksi hiperalgesia mekanik otot pada tikus. IL-6 meningkatkan aksi potensial penembakan dan melalui sumbu pensinyalan MNK1/2-eIF4E mengatur arus kalsium tegangan tipe-T sehingga menginduksi hipereksitabilitas nosiseptor dan menginduksi sensitisasi panas yang cepat dari nosiseptor aferen primer dengan memodulasi fungsi dan ekspresi saluran transduser panas seperti TRPV1. Dengan meningkatkan rangsangan, eksitasi, saluran kalsium berpintu tegangan, dan menginduksi sensitisasi nosiseptor melalui modulasi akut saluran ion, IL-6 bekerja pada neuron sensorik primer untuk memulai dan mempertahankan efek pro-algesik. IL-6 mempengaruhi sirkuit tulang belakang untuk nyeri. Di daerah supraspinal jalur nyeri peran IL-6 menjadi lebih kompleks. Beberapa area kortikal seperti korteks cingulate menunjukkan peningkatan ekspresi dan sekresi IL-6, sedangkan kadar IL-6 di korteks prefrontal serta amigdala tidak berubah atau menurun setelah lesi saraf dan perubahan diferensial yang menunjukkan peningkatan persepsi nyeri tetapi dapat juga berkaitan dengan komorbiditas depresi.³⁶