

KARYA AKHIR

**EFEK ANESTESI INFILTRASI BUPIVAKAIN ISOBARIK 0,25% 50 MG PADA LUKA
INSISI TERHADAP INTENSITAS NYERI DAN KADAR INTERLEUKIN-6 PADA SEKSIO
SESAREA**

***EFFECTS OF INFILTRATION ANESTHESIA ON PAIN INTENSITY AND INTERLEUKIN-
6 LEVELS IN POSTOPERATIVE CAESAREAN SECTION***

**ISBUL
C135182002**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESI DAN TERAPI INTENSIF**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

**EFEK ANESTESI INFILTRASI BUPIVAKAIN ISOBARIK 0,25% 50 MG PADA LUKA
INSISI TERHADAP INTENSITAS NYERI DAN KADAR INTERLEUKIN-6
PADA SEKSIO SESAREA**

Karya Akhir
Sebagai salah satu syarat untuk mencapai Gelar Spesialis
Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

ISBUL

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESI DAN TERAPI INTENSIF**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

**EFEK ANESTESI INFILTRASI TERHADAP INTENSITAS NYERI DAN KADAR
INTERLEUKIN-6 PADA PASCABEDAH SEKSIO SESAREA**

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Isbul
Nomor Pokok : C135182002

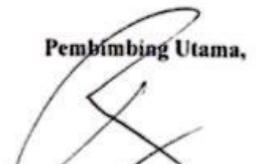
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan
Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 22 November 2022

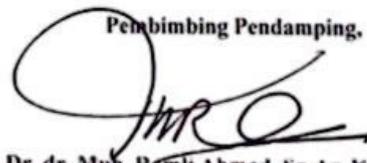
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

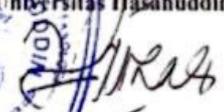
Pembimbing Utama,


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

Pembimbing Pendamping,


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

Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Hafid Nurdin, M.Kes, Sp.An-KIC
NIP. 19840411 201404 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : ISBUL

No. Stambuk : C135182002

Program Studi : Ilmu Anestesi dan Terapi Intensif

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 di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 24 Desember 2022

Yang menyatakan,

A red circular meter stamp with the Garuda Pancasila emblem in the center. The text 'METERAN TEMPEL' is printed in the center, and 'A00AKX569092936' is printed at the bottom. A handwritten signature in black ink is written over the stamp.

ISBUL

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 **“Efek Anestesi Infiltrasi terhadap Intensitas Nyeri dan Kadar Interleukin-6 pada Pascabedah Seksio *Caesarea*”**

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. Ibu dr. Ratnawati, Sp.An-TI, Subsp. MN(K), selaku pembimbing I dan Bapak Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-TI, Subsp. MN(K), Subsp. AO(K) selaku pembimbing II dan Bapak Dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp. MK selaku pembimbing statistik atas kesabaran dan ketekunan dalam menyediakan waktu untuk menerima konsultasi peneliti.
5. Seluruh keluarga; orang tua, istri dan anak yang telah memberikan dorongan dan dukungan baik moral, materil, serta doa yang tulus.
6. 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, 19 Desember 2022

Peneliti

Isbul

Abstrak

Nyeri menjadi permasalahan yang sering dihadapi oleh wanita pascabedah seksio *caesarea* yang ditandai dengan meningkatnya kadar interleukin-6. Anestesi infiltrasi intraoperatif direkomendasikan pada seksio *caesarea* elektif sebagai manajemen nyeri. Menilai efek anestesi infiltrasi bupivakain isobarik 0,25% 50 mg pada luka insisi terhadap intensitas nyeri dan kadar IL-6 pada pascabedah seksio *caesarea*. Penelitian ini menggunakan pendekatan uji klinis acak tersamar ganda. Sampel terdiri atas 3 kelompok yaitu kontrol (B0), diberi anestesi infiltrasi bupivakain sebelum insisi (B1), dan diberi anestesi infiltrasi bupivakain setelah insisi dan sebelum luka ditutup (B2) dengan jumlah sampel masing-masing 8 orang. Data dianalisis menggunakan uji Anova, Kruskal Wallis dan *paired t-test* dengan tingkat kemaknaan $\alpha=0,05$. Skor nyeri berbeda signifikan antara kelompok anestesi infiltrasi dengan kontrol pada 8 jam pasca bedah ($p<0,05$). Kadar interleukin-6 berbeda signifikan antara kelompok anestesi infiltrasi dengan kontrol dan antara anestesi infiltrasi sebelum dengan setelah insisi pada 4 jam pasca bedah ($p<0,05$). Anestesi infiltrasi sebelum insisi menurunkan kadar interleukin-6 lebih besar dibandingkan setelah insisi mulai dari 4 jam pascabedah seksio *caesarea*. Pemberian anestesi infiltrasi sebelum insisi dapat menurunkan kadar interleukin-6 lebih cepat dan lebih besar daripada setelah insisi dan juga mengurangi intensitas nyeri

Kata kunci: anestesi infiltrasi, intensitas nyeri, interleukin-6, seksio *caesarea*

Abstract

Pain is a problem that is often faced by women after cesarean section surgery which is characterized by increased levels of interleukin-6. Intraoperative infiltration anesthesia is recommended in elective cesarean section for pain management. Assess the effect of isobaric bupivacaine infiltration anesthetic 0.25% 50 mg in the incision wound on pain intensity and IL-6 levels in postoperative cesarean section. This study used a randomized double-blind clinical trial approach. The sample consisted of 3 groups: control (B0), given bupivacaine infiltration anesthesia before the incision (B1), and given bupivacaine infiltration anesthesia after the incision and before the wound was closed (B2) with a total sample of 8 people each. Data were analyzed using the Anova test, Kruskal Wallis and paired t-test with a significance level of $\alpha = 0.05$. The pain score differed significantly between the infiltration anesthetic group and the control group at 8 hours post-surgery ($p < 0.05$). Interleukin-6 levels differed significantly between the infiltration anesthetic group and the control group and between infiltration anesthesia before and after incision at 4 hours postoperatively ($p < 0.05$). Infiltration anesthesia before incision reduced levels of interleukin-6 greater than after incision starting 4 hours after cesarean section. Administration of infiltration anesthesia prior to incision can decrease interleukin-6 levels more quickly and to a greater extent than after incision and reduce pain intensity.

Keywords: infiltration anesthesia, pain intensity, interleukin-6, cesarean section

DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	4
KATA PENGANTAR	5
ABSTRAK.....	7
ABSTRACT	8
DAFTAR ISI	9
DAFTAR GAMBAR.....	13
DAFTAR LAMPIRAN	14
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Hipotesis.....	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
1.5.1 Manfaat Ilmiah.....	4
1.5.2 Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Nyeri Pembedahan	5
2.1.1 Pengertian nyeri pembedahan.....	5
2.1.2 Patofisiologi nyeri pembedahan	6
2.1.3 Nyeri nosiseptif.....	7
2.1.4 Dampak klinis nyeri pembedahan	9
2.1.5 Pengukuran nyeri pembedahan.....	10
2.2 Seksio Sesarea	10
2.2.1 Epidemiologi nyeri pasca seksio Sesarea	12
2.2.2 Manajemen Nyeri Pasca Seksio Sesarea	12
2.3 Anestesi Infiltrasi	14
2.3.1 Pengertian anestesi infiltrasi	14
2.3.2 Prosedur anestesi infiltrasi.....	14
2.3.3 Indikasi dan kontraindikasi anestesi infiltrasi.....	17

2.3.4	Komplikasi infiltrasi anestesi	18
2.3.5	Pemilihan anestesi lokal	19
2.3.6	Efektivitas anestesi infiltrasi.....	21
2.4	Interleukin-6 (IL-6)	25
2.4.1	Peran IL-6	25
2.4.2	IL-6 pada inflamasi.....	25
2.4.3	IL-6 pada mekanisme nyeri	26
2.4.4	Efek infiltrasi anestesi pada IL-6.....	29
BAB III KERANGKA TEORI		32
BAB IV KERANGKA KONSEP		33
BAB V METODOLOGI PENELITIAN		34
5.1	Desain Penelitian	34
5.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	34
5.2.1	Tempat Penelitian.....	34
5.2.2	Waktu Penelitian.....	34
5.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	34
5.3.1	Populasi Penelitian.....	34
5.3.2	Sampel Penelitian	34
5.4	Perkiraan Besar Sampel	34
5.5	Kriteria Inklusi, Eksklusi Dan Drop Out	35
5.5.1	Kriteria Inklusi.....	35
5.5.2	Kriteria Eksklusi	35
5.6	Kriteria Drop Out.....	36
5.7	Ijin Penelitian dan Kelaikan Etik.....	36
5.8	Metode Kerja	36
5.8.1	Alokasi sampel.....	36
5.8.2	Cara kerja.....	36
5.9	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	38
5.9.1	Identifikasi Variabel	38
5.9.2	Klasifikasi variabel	39
5.10	Definisi Operasional	39
5.11	Pengolahan dan Analisis Data	41
5.12	Jadwal Penelitian	42
5.13	Personalia Penelitian.....	42

5.14 Alur Penelitian	43
BAB VI HASIL PENELITIAN.....	44
6.1 Karakteristik Sampel.....	44
6.2 Skor Nyeri (NRS).....	45
6.3 Efek samping.....	51
6.4 Kadar IL-6.....	53
BAB VII PEMBAHASAN	59
7.1 Karakteristik Sampel.....	59
7.2 Skor Nyeri (NRS).....	59
7.3 Efek Samping	61
7.4 Kadar IL-6 Serum	62
7.5 Keterbatasan penelitian	65
BAB VIII KESIMPULAN DAN SARAN	67
8.1 Kesimpulan	67
8.2 Saran.....	67
DAFTAR PUSTAKA.....	69

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Rekomendasi PROSPECT keseluruhan untuk manajemen nyeri pada pasien yang menjalani seksio Sesarea elektif tahun 2020 yaitu,	11
Tabel 2.	Rekomendasi lokal anestesi untuk dewasa	20
Tabel 3.	Karakteristik sampel	44
Tabel 4.	Perbandingan NRS antara kelompok kontrol, anestesi infiltrasi sebelum insisi, dan anestesi infiltrasi setelah insisi	45
Tabel 5.	Perbandingan NRS antar kelompok kontrol, anestesi infiltrasi sebelum insisi, dan anestesi infiltrasi setelah insisi	46
Tabel 6.	Perbandingan NRS berdasarkan waktu pengukuran pada kelompok kontrol, anestesi infiltrasi sebelum insisi, dan anestesi infiltrasi setelah insisi	47
Tabel 7.	Perbandingan rescue fentanyl antara kelompok kontrol, anestesi infiltrasi sebelum insisi, dan anestesi infiltrasi setelah insisi.....	49
Tabel 8.	Perbandingan rescue fentanyl berdasarkan waktu pengamatan pasca SC pada kelompok kontrol, anestesi infiltrasi sebelum insisi, dan anestesi infiltrasi setelah insisi	50
Tabel 9.	Perbandingan efek samping pasca SC antara kelompok kontrol dan anestesi infiltrasi sebelum insisi	52
Tabel 10.	Perbandingan efek samping pasca SC antara kelompok kontrol dan anestesi infiltrasi setelah insisi.....	52
Tabel 11.	Perbandingan efek samping antara kelompok anestesi infiltrasi sebelum insisi dan anestesi infiltrasi setelah insisi	53
Tabel 12.	Perbandingan kadar IL-6 antara kelompok kontrol, anestesi infiltrasi sebelum insisi, dan anestesi infiltrasi setelah insisi	54
Tabel 13.	Perbandingan kadar IL-6 antar dua kelompok pada kelompok kontrol, anestesi infiltrasi sebelum insisi, dan anestesi infiltrasi setelah insisi 55	
Tabel 14.	Perbandingan kadar IL-6 antar dua waktu pengukuran pada kelompok kontrol, anestesi infiltrasi sebelum insisi, dan anestesi infiltrasi setelah insisi	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Proses nyeri nosiseptif.....	8
Gambar 2.	Visual analogue scale (VAS) untuk menilai nyeri	10
Gambar 3.	Infiltrasi subdermal dengan larutan anestesi lokal	15
Gambar 4.	Penyisipan jarum pada sudut 90 derajat selama penetrasi kulit melewati lebih sedikit fiber nyeri dan mengurangi rasa sakit injeksi	16
Gambar 5.	Infiltrasi dengan teknik jarum bergerak untuk mengoptimalkan distribusi larutan anestesi lokal	17
Gambar 6.	Sistem kekebalan tubuh dan aktivasi nosiseptor	27
Gambar 7.	Sitokin Kekebalan tubuh dan aktivasi nosiseptor dalam nyeri.....	28
Gambar 8.	Skema modulator kekebalan tubuh selama anestesi dan pembedahan	29
Gambar 9.	Kerangka Teori	32
Gambar 10.	Kerangka konsep	33
Gambar 11.	NRS kelompok kontrol, anestesi infiltrasi sebelum insisi, dan anestesi infiltrasi setelah insisi	48
Gambar 12.	Perbandingan rata-rata dosis rescue fentanyl antara kelompok kontrol, anestesi infiltrasi sebelum insisi, dan anestesi infiltrasi setelah insisi berdasarkan waktu pengukuran	51
Gambar 13.	Perbandingan kadar IL-6 serum antara kelompok kontrol, anestesi infiltrasi sebelum insisi, dan anestesi infiltrasi setelah insisi	56
Gambar 14.	Perbandingan kadar IL-6 serum berdasarkan waktu pengukuran	58

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Induk penelitian	76
Lampiran 2. Hasil olah data SPSS	78

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri pembedahan menjadi permasalahan yang sering dihadapi oleh wanita pasca seksio Sesarea. Operasi seksio Sesarea dapat menyebabkan nyeri sedang hingga berat yang berlangsung 48 jam setelah operasi.¹ Angka kejadian nyeri dilaporkan sebanyak 92,7% dengan keluhan sakit, perih dan berdenyut.² Kecemasan pra operasi, riwayat seksio Sesarea sebelumnya, sayatan Pfannenstiel, dan tidak diberikan analgesia regional meningkatkan risiko nyeri pasca operasi.³

Nyeri berhubungan dengan aktivasi reseptor dalam serat aferen primer.⁴ Nyeri pembedahan dapat berkaitan dengan komponen parietal (atau somatik) yang berasal dari sayatan bedah.⁵ Trauma dan peradangan pada insisi jaringan selama pembedahan mengaktifkan nosiseptor.⁶ Rangsangan nosiseptif menghasilkan lesi jaringan selama operasi, yang mengakibatkan akumulasi zat algogenic di ujung saraf bebas, kemudian membran neuronal didepolarisasi dan stimulus noksius ditransmisikan ke struktur suprasegmenter yang memproses rasa sakit kognitif dan secara sadar. Proses inflamasi juga terjadi, melepaskan zat yang memberikan respons berlebihan terhadap rangsangan nyeri pada cedera bedah.²

Manajemen nyeri yang buruk pasca seksio Sesarea memperburuk kondisi ibu dalam merawat bayi yang baru lahir segera setelah melahirkan, menyebabkan sindrom nyeri kronis, peningkatan morbiditas, gangguan fungsional dan kualitas hidup, waktu pemulihan yang tertunda, durasi penggunaan opioid yang berkepanjangan, dan meningkatkan biaya perawatan kesehatan yang lebih tinggi.¹ Oleh karena itu, perlu analgesik atau anestesi yang lebih efektif pada periode perioperatif untuk mencegah perkembangan ke nyeri persisten dan melakukan pencegahan nyeri untuk mengurangi kerugian dalam pemulihan pasca seksio Sesarea.^{2,7}

Berkenaan dengan efek pencegahan pada nyeri kronis pasca seksio Sesarea dapat dilakukan penggunaan anestesi lokal perioperatif untuk infiltrasi luka.⁸ Hal ini sebagaimana tertuang dalam rekomendasi PROSPECT tahun 2020 bahwa

manajemen nyeri pada pasien yang menjalani seksio Sesarea elektif dapat dilakukan dengan anestesi infiltrasi intraoperatif setelah melahirkan.⁹ Teknik infiltrasi insisional pada situs pembedahan mudah dilakukan, cepat, aman, murah, meningkatkan efek analgesia dan mengurangi kebutuhan opioid, mengurangi mual dan muntah, memiliki efek analgesia yang baik pasca operasi dan memiliki tingkat keberhasilan yang tinggi serta mengurangi nyeri.^{5,10}

Beberapa penelitian telah melaporkan penggunaan anestesi infiltrasi pada seksio Sesarea. Anestesi infiltrasi subkutan di lokasi bedah telah terbukti efektif sebagai komponen analgesia multimodal dalam beberapa prosedur bedah, termasuk pada operasi seksio Sesarea.¹¹ Hasil penelitian review melaporkan bahwa efikasi anestesi infiltrasi dalam mengurangi skor rasa sakit dan konsumsi opioid pada 24 jam pasca seksio Sesarea.¹² Perbandingan efek analgesik antara anestesi infiltrasi dan TAP block 20 ml bupivakain 0,25% pasca seksio Sesarea telah diteliti dengan hasil bahwa anestesi infiltrasi mengurangi penggunaan morfin, namun tidak pada TAP block.¹³ Perbandingan anestesi infiltrasi bupivakain pada subkutan dan preperitoneal diperoleh hasil bahwa tidak ada perbedaan konsumsi morfin kumulatif 48 jam, sedangkan skor nyeri sebanding antara kelompok subkutan dan preperitoneal.¹⁴

Interleukinon (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 Penelitian sebelumnya telah melaporkan efek anestesi infiltrasi intraoperasi pada peradangan pasca operasi artroplasti pinggul dengan hasil bahwa adanya peningkatan sitokin pro-inflamasi pasca operasi, yang kembali ke tingkat normal setelah 3 hari. Konsentrasi IL-6 secara signifikan lebih rendah 4 jam pasca operasi dan tidak ada perbedaan signifikan pada sitokin lainnya.¹⁶ Pada operasi seksio Sesarea dilaporkan bahwa pemberian anestesi spinal selama 24 jam pertama setelah seksio Sesarea berkorelasi negatif dengan IL-1, IL-6, dan G-CSF pada eksudat luka, namun tidak berhubungan signifikan pada perubahan *nerve growth factor* (NGF).¹⁷ Namun efek pemberian anestesi infiltrasi pada seksio Sesarea terhadap efek inflamasi yang ditandai dengan perubahan kadar IL-6 belum

pernah diteliti sebelumnya. Oleh karena itu, penelitian ini tertarik untuk mengkaji efek pemberian anestesi infiltrasi bupivakain pada luka insisi terhadap intensitas nyeri dan kadar IL-6 pada prosedur seksio Sesarea.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini yaitu apakah pemberian anestesi infiltrasi bupivakain isobarik 0,25% 50 mg pada luka insisi dapat menurunkan intensitas nyeri dan kadar IL-6 pada seksio sesarea?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menilai efek anestesi infiltrasi bupivakain isobarik 0,25% 50 mg pada luka insisi terhadap intensitas nyeri dan kadar IL-6 pada seksio Sesarea.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Untuk menilai dan membandingkan intensitas nyeri melalui skor VAS pada subjek penelitian yang diberikan anestesi infiltrasi bupivakain sebelum insisi, setelah insisi, dan tanpa anestesi infiltrasi pada seksio Sesarea.
- b. Untuk menilai dan membandingkan pemberian *rescue opioid* pada subjek penelitian yang diberikan anestesi infiltrasi bupivakain sebelum insisi, setelah insisi, dan tanpa anestesi infiltrasi pada seksio Sesarea.
- c. Untuk menilai dan membandingkan insidensi efek samping pada subjek penelitian yang diberikan anestesi infiltrasi bupivakain sebelum insisi, setelah insisi, dan tanpa anestesi infiltrasi pada seksio Sesarea.

- d. Untuk menilai dan membandingkan kadar IL-6 pada subjek penelitian yang diberikan anestesi infiltrasi bupivakain sebelum insisi, setelah insisi, dan tanpa anestesi infiltrasi pada seksio Sesarea.

1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini yaitu pemberian anestesi infiltrasi bupivakain isobaric 0,25% 50 mg pada luka insisi menurunkan intensitas nyeri dan kadar IL-6 pada prosedur seksio Sesarea.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Ilmiah

Menjadi sumbangan data ilmiah pada keilmuan mengenai efek anestesi infiltrasi bupivakain pada luka insisi terhadap intensitas nyeri dan kadar IL-6 pada prosedur seksio Sesarea.

1.5.2 Manfaat Praktis

Anestesi infiltrasi obat lokal anestesi dapat memberikan kemajuan pelayanan anestesi di masa yang akan datang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nyeri Pembedahan

2.1.1 Pengertian nyeri pembedahan

Nyeri didefinisikan oleh *International Association for the Study of Pain* (IASP) tahun 2020 sebagai pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan, atau menyerupai yang berhubungan dengan, kerusakan jaringan aktual atau potensial.¹⁸ Nyeri pembedahan berkaitan dengan komponen parietal (atau somatik) yang berasal dari sayatan bedah dan komponen visceral yang berasal dari peritoneum. Peritoneum adalah organ yang aktif secara metabolik dan menanggapi luka bedah dengan memanifestasikan respons imunologi dan inflamasi lokal dan sistemik. Peritoneum terdiri dari nosiseptor diam yang diaktifkan oleh cedera bedah dan peradangan intraperitoneal dan berkontribusi terhadap nyeri visceral.⁵

Kedua nosiseptor tetap diam selama homeostasis tanpa adanya rasa sakit dan diaktifkan ketika ada potensi stimulus berbahaya. Persepsi serangkaian peristiwa sensorik diperlukan untuk otak untuk mendeteksi rasa sakit dan menghasilkan respons terhadap ancaman. Secara umum ada tiga tahap utama dalam persepsi rasa sakit. Tahap pertama adalah sensitivitas nyeri, diikuti oleh tahap kedua di mana sinyal ditransmisikan dari pinggiran ke tanduk dorsal, yang terletak di sumsum tulang belakang melalui sistem saraf perifer (PNS). Terakhir, tahap ketiga adalah melakukan transmisi sinyal ke otak yang lebih tinggi melalui sistem saraf pusat (SSP). Biasanya, ada dua rute untuk transmisi sinyal yang akan dilakukan: jalur *ascending* dan *descending*. Jalur yang menuju ke atas membawa informasi sensorik dari tubuh melalui sumsum tulang belakang menuju otak didefinisikan sebagai jalur *ascending*, sedangkan saraf yang bergerak ke bawah dari otak ke organ refleks melalui sumsum tulang belakang dikenal sebagai jalur *descending*.⁴

2.1.2 Patofisiologi nyeri pembedahan

Trauma dan peradangan yang terjadi dari pemotongan dan penanganan jaringan selama pembedahan mengaktifkan nosiseptor. Rangsangan nosiseptif ditransduksi menjadi impuls listrik yang dibawa ke sumsum tulang belakang melalui serat A δ dan C aferen primer. Neuron aferen primer sinaps dengan neuron aferen sekunder di tanduk dorsal sumsum tulang belakang dan membawa impuls ke pusat yang lebih tinggi melalui jalur spinothalamic dan spinoreticular kontralateral, dua jalur nyeri naik utama. Ada beberapa proyeksi lebih lanjut ke korteks serebral dan pusat-pusat lain yang lebih tinggi. Proses impuls sentral mengarah pada pengalaman rasa sakit.⁶

Nyeri inflamasi juga terjadi pada nyeri pembedahan karena penginderaan, mediator inflamasi termasuk sitokin, bradikinin dan prostaglandin dilepaskan dari sel-sel yang terluka dan inflamasi di lokasi kerusakan jaringan. Nosiseptor menunjukkan plastisitas reversibel sebagai respons terhadap mediator inflamasi. Ambang aktivasi nosiseptor diturunkan, menghasilkan sensitivitas nyeri yang ditingkatkan di lokasi cedera jaringan (sensitisasi perifer). Dengan input nosiseptif yang sedang berlangsung, hubungan stimulus-respons diubah dan peningkatan rangsangan neuron dalam sistem saraf pusat dapat terjadi, yang dikenal sebagai sensitisasi sentral. Secara klinis ini dapat meningkatkan respons terhadap rangsangan menyakitkan (hiperalgesia).⁶

Faktor risiko nyeri pembedahan telah diidentifikasi dimana beberapa di antaranya, seperti kecenderungan genetik dan gender, tidak dapat dimodifikasi. Meskipun demikian, risiko dapat diminimalisir dengan mempertimbangkan pendekatan bedah, manajemen nyeri dan kecenderungan psikologis.⁶

Selain itu, dilaporkan juga bahwa jenis sayatan secara signifikan mempengaruhi pola nyeri pasca operasi. Sayatan Pfannenstiel menyebabkan nyeri sedang hingga berat sebesar 3,2 kali lipat dari sayatan garis tengah. Uji coba terkontrol secara acak menemukan bahwa nyeri sayatan vertikal lebih tinggi dari pada sayatan Pfannenstiel pada seksio Sesarea, namun rasa sakit sayatan Pfannenstiel lebih tinggi. Panjang sayatan optimal yang direkomendasikan untuk seksio Sesarea adalah <10 cm. Panjang sayatan \geq 10 cm menyebabkan terjadinya

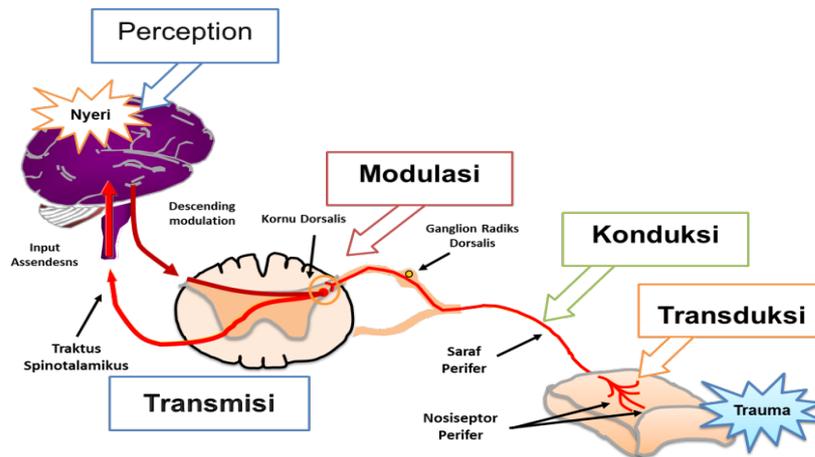
peningkatan cedera pada saraf dinding perut dan meningkatkan laju atau intensitas nyeri pasca operasi.³

Faktor yang mempengaruhi keparahan dan durasi nyeri pasca operasi yaitu adanya rasa sakit yang sudah ada sebelumnya, penggunaan opioid kronis, dan prosedur bedah yang harus dilakukan. Selain itu, operasi secara wajib melukai jaringan perifer, yang mengakibatkan rasa sakit dengan patofisiologi yang berbeda dari inflamasi murni dan input aferen yang diubah menghasilkan kepekaan terhadap proses sistem saraf pusat dan transmisi nosiseptif, dimanifestasikan sebagai rasa sakit dan area hipersensitivitas terhadap rangsangan taktil.¹⁹

2.1.3 Nyeri nosiseptif

Nyeri nosiseptif merupakan nyeri yang timbul dari kerusakan aktual atau terancam pada jaringan non-saraf dan disebabkan oleh aktivasi nosiseptor. Nyeri nosiseptif adalah tipe yang paling umum yang peran kunci dalam mengirimkan sinyal peringatan untuk melindungi tubuh dari (lebih lanjut) cedera sebagai respons terhadap tekanan kimia, termal, atau mekanik yang berbahaya. Reseptor rasa sakit untuk rangsangan berbahaya ini memiliki ambang batas yang relatif tinggi, dibandingkan misalnya dengan reseptor taktil. Nyeri nosiseptif dapat dibagi lagi menjadi nyeri somatik dan visceral. Nyeri somatik adalah nyeri superfisial atau mendalam yang berasal dari jaringan perifer (misalnya, kulit, otot, tulang). Nyeri visceral berasal dari dalam perut atau organ tertentu.²⁰

Nosiseptor di daerah yang terkena diaktifkan dan kemudian mengirimkan sinyal melalui saraf perifer dan sumsum tulang belakang ke otak, mengaktifkan refleks tulang belakang yang kompleks (penarikan), diikuti oleh persepsi, respons kognitif dan afektif. Nosiseptif mengacu pada proses stimulus berbahaya yang menghasilkan persepsi rasa sakit oleh otak. Komponen nosiseptif meliputi transduksi, transmisi, modulasi dan persepsi (Gambar 1).^{21,22}



Gambar 1. Proses nyeri nosiseptif

Dikutip dari: Raney EB, Thankam FG, Dilisio MF, Agrawal DK. Pain and pathogenesis of bicep tendinopathy. Am J Transl Res. 2017;9(6):2668-83.

Proses yang terlibat dalam nosiseptif dijelaskan sebagai berikut:²³

1. *Transduksi*, merupakan proses pengubahan rangsang nyeri menjadi suatu aktivitas listrik yang akan diterima di ujung saraf. Rangsang ini dapat berupa rangsang fisik (tekanan), suhu, atau kimia. Segera setelah terjadi kerusakan jaringan, ujung saraf sensorik seketika terpapar oleh sejumlah produk kerusakan sel dan mediator inflamasi yang memicu aktivitas nosisepsi. *Inflammatory soup* ini mencakup prostaglandin, proton, serotonin, histamin, bradikinin, purin, sitokin, *eicosanoids*, dan neuropeptida yang bekerja pada reseptor spesifik pada saraf sensorik dan juga memiliki interaksi yang penting. Awal kerusakan dan inflamasi menyebabkan serabut C dan serabut A- δ mengalami perubahan yang disebut *sensitisasi*, yaitu peningkatan aktivitas nosiseptor yang normalnya “tenang” dan perubahan aktivitas *ion channels* dan reseptor membran.
2. *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. *Modulasi*, adalah proses interaksi antara sistem analgesik endogen yang dihasilkan oleh otak dengan rangsang noksius yang masuk di kornu posterior medulla spinalis. Analgesik endogen (enkefalin, endorfin, serotonin, noradrenalin) dapat memblok rangsang noksius pada kornu posterior medulla spinalis. Dimana kornu posterior sebagai pintu dapat terbuka dan tertutup untuk menyalurkan rangsang noksius ke neuron kedua tergantung dari peran dari analgesik endogen tersebut. Pada proses inilah opioid memegang peranan penting dalam penanganan nyeri pasca bedah.
4. *Persepsi*, merupakan hasil akhir dari interaksi yang kompleks dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang pada akhirnya menghasilkan suatu proses subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri.

2.1.4 Dampak klinis nyeri pembedahan

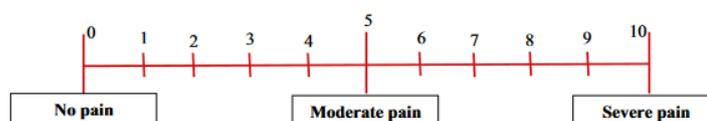
Nyeri pembedahan berdampak pada aspek fisiologis dan klinis. Nyeri dapat meningkatkan denyut jantung, hipertensi, meningkatkan kontraktilitas miokard, dan iskemia miokard. Nyeri juga mengubah fungsi pernapasan normal melalui penyambungan otot perut, disfungsi diafragma, berkurangnya kapasitas vital, dan ketidakmampuan batuk, terutama untuk operasi yang membutuhkan sayatan perut. Efek fisiologis lain dari nyeri pasca operasi termasuk berkurangnya motilitas usus, fisiologi ginjal yang berubah, gangguan fungsi kekebalan tubuh dan koagulasi, kelemahan otot, gangguan tidur, dan tekanan psikologis. Selain itu, dari perspektif sumber daya perawatan kesehatan, nyeri pasca operasi akut juga mengakibatkan lama inap yang berkepanjangan, pemulangan rumah sakit yang tertunda, dan *readmission* yang tidak terduga setelah operasi. Dampak nyeri pembedahan dapat diringkas sebagai berikut:²⁴

- a. Bagi pasien
 1. Kualitas hidup rendah
 2. Gangguan tidur
 3. Gangguan aktivitas fisik, yang dapat menunda pemulihan
 4. Gangguan status mental
 5. Mengembangkan nyeri kronis

- b. Bagi rumah sakit
 1. Meningkatkan *readmission* pasca operasi
 2. Meningkatkan kunjungan untuk mengisi ulang obat penghilang rasa sakit
- c. Bagi masyarakat
 1. Meningkatkan biaya perawatan
 2. Penggunaan opioid jangka panjang

2.1.5 Pengukuran nyeri pembedahan

Nyeri pembedahan dapat diukur dengan menggunakan *visual analogue scale* (VAS). VAS merupakan skala sederhana yang paling umum digunakan untuk mengukur nyeri. VAS terdiri dari garis 10 cm dengan 10 mm (0,01 cm) untuk setiap titik skala dan dua titik akhir yang tidak mewakili rasa sakit dan kemungkinan sakit terburuk, di mana 0 = tidak ada rasa sakit, 1–3 = ringan, 4–6 = sedang dan 7–10 = nyeri berat.^{21,25}



Gambar 2. Visual analogue scale (VAS) untuk menilai nyeri

Dikutip dari: Mohamed RE, Amin MA, Omar HM. Computed tomography-guided celiac plexus neurolysis for intractable pain of unresectable pancreatic cancer. Egypt J Radiol Nucl Med. 2017;48(3):627-637.

2.2 Seksio Sesarea

Seksio Sesarea merupakan persalinan janin melalui sayatan perut terbuka (laparotomi) dan sayatan di dalam rahim (histerotomi). Pada seksio Sesarea harus melintasi semua lapisan yang memisahkannya dari janin. Pertama, kulit diiris, diikuti oleh jaringan subkutan. Lapisan selanjutnya adalah fascia yang menutupi otot

rectus abdominis. Fasia perut anterior biasanya terdiri dari dua lapisan. Satu terdiri dari aponeurosis dari otot rektus miring eksternal, dan yang lainnya adalah lapisan menyatu yang mengandung aponeurosis abdominis melintang dan otot miring internal. Setelah memisahkan otot-otot rektus, yang membentang dari cephalad ke kaudal, ahli bedah memasuki rongga perut melalui peritoneum parietal. Seksio Sesarea merupakan prosedur yang rumit. Penanganan jaringan yang tepat, hemostasis yang memadai, menghindari iskemia jaringan, dan mencegah infeksi sangat penting untuk penyembuhan luka dan mengurangi pembentukan adhesi berikutnya.²⁶

Tabel 1. Rekomendasi PROSPECT keseluruhan untuk manajemen nyeri pada pasien yang menjalani seksio Sesarea elektif tahun 2020 yaitu,

Pra Operasi
1. <i>Long-acting</i> opioid intratekal (misalnya morfin 50–100 µg atau diamorfin hingga 300 µg). Morfin epidural 2–3 mg atau diamorfin hingga 2–3 mg dapat digunakan sebagai alternatif, misalnya, ketika kateter epidural digunakan sebagai bagian dari teknik gabungan teknik <i>subarachnoid block</i> dan epidural
2. Parasetamol oral
Intra Operasi setelah melahirkan
1. Parasetamol intravena jika tidak diberikan sebelum operasi
2. Obat antiinflamasi non-steroid intravena
3. Deksametason intravena
4. Jika morfin intratekal tidak digunakan, infiltrasi luka anestesi lokal atau infus luka terus menerus dan atau teknik analgesia regional (blok bidang fascia seperti blok bidang transversus abdominis dan blok lumborum quadratus)
Pasca Operasi
1. Parasetamol oral atau intravena
2. Obat antiinflamasi non-steroid oral atau intravena
3. Opioid untuk penyelamatan atau ketika strategi lain yang direkomendasikan tidak dimungkinkan (misalnya kontra-indikasi untuk anestesi regional)
4. Tambahan analgesik termasuk stimulasi saraf listrik transkutan
Teknik operasi
1. Joel-Cohen incision
2. Non-closure of peritoneum
3. Abdominal binders

Dikutip dari : Roofthoof E, Joshi GP, Rawal N, Van de Velde M, Joshi GP, Pogatzki-Zahn E. PROSPECT guideline for elective Sesarean section: updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia*. 2021;76(5):665-680.

2.2.1 Epidemiologi nyeri pasca seksio Sesarea

Penelitian pada 290 ibu yang melahirkan seksio Sesarea mempunyai prevalensi keseluruhan nyeri pasca operasi sedang hingga berat setelah operasi sebesar 85,5% dalam 24 jam pertama pasca operasi. Kecemasan pra operasi, riwayat operasi seksio Sesarea sebelumnya, sayatan Pfannenstiel dan tidak adanya analgesia regional secara signifikan berhubungan dengan nyeri pasca operasi sedang hingga berat.³ Penelitian pada 462 ibu yang melahirkan seksio Sesarea, angka kejadian nyeri pasca operasi setelah 90 hari sebesar 25,5%. Faktor risiko nyeri pasca seksio Sesarea berupa kecemasan pra bedah, merokok dan nyeri parah pada periode awal pasca operasi.²

Penelitian di Malang Jawa timur dilaporkan bahwa terdapat 38 ibu (76%) yang memiliki tingkat rasa nyeri yang parah dan sebanyak 43 ibu memiliki kualitas tidur yang buruk pasca seksio Sesarea.²⁷ Penelitian pada 1062 ibu pasca seksio Sesarea didapatkan kasus nyeri sebanyak 92,7%. Tingkat rata-rata intensitas nyeri pada saat nyeri terburuk adalah 6,6. Deskriptor yang lebih sering dipilih adalah sakit (91,6%), perih (70,0%) dan berdenyut (56,1%).²⁸

Penelitian pada 333 wanita yang menjalani seksio Sesarea di bawah anestesi spinal dengan menggunakan obat pengontrol rasa sakit dalam 24 jam pertama setelah operasi adalah diklofenak saja, pethidine saja, tramadol saja dan beberapa obat nyeri. Skor nyeri tertinggi dilaporkan pada 6 jam dan sebanyak 68% wanita puas dengan kontrol rasa sakitnya.²⁹ Tingginya insiden nyeri pasca operasi seksio Sesarea menunjukkan pentingnya penilaian nyeri untuk pelaksanaan tindakan kuratif dan pencegahan untuk mengurangi kerugian dalam pemulihan wanita pasca seksio Sesarea.²⁸

2.2.2 Manajemen Nyeri Pasca Seksio Sesarea

Seksio Sesarea berhubungan dengan nyeri sedang hingga-berat yang dapat mempengaruhi pemulihan, kesejahteraan psikologis ibu, ASI dan ikatan ibu-anak.⁹ Manajemen nyeri pasca seksio Sesarea bertujuan untuk memberikan kenyamanan pada pasien, menghambat impuls nosiseptif, menumpulkan respon neuroendokrin terhadap nyeri yang dengan demikian mempercepat kembalinya fungsi fisiologis,

memungkinkan mobilisasi dini untuk mencegah risiko tromboemboli yang meningkat selama kehamilan, dan dalam rangka pemberian ASI yang efektif. Analgesia multimodal merupakan pendekatan yang tepat untuk tatalaksana nyeri pasca pembedahan pada pasien yang menjalani seksio Sesarea, dapat dipertimbangkan sesuai dengan pilihan dan kebutuhan masing-masing individu sesuai rekomendasi PROSPECT dan memperhatikan potensi transfer obat analgesia ke dalam ASI.³⁰

Berikut dijelaskan manajemen nyeri yang optimal pasca seksio Sesarea elektif di bawah anestesi neuraxial berdasarkan rekomendasi PROSPECT 2020 yaitu:⁹

1. Menerapkan strategi untuk meminimalkan pemanfaatan opioid sistemik dan mengembangkan praktik peresepan opioid pasca-pelepasan individual atau bertingkat untuk mengurangi konsumsi analgesik opioid yang tidak perlu setelah operasi caesar elektif.
2. Menambahkan morfin intratekal 50-100 µg atau diamorfin 300 µg ke anestesi tulang belakang. Morfin epidural 2-3 mg atau diamorfin 2-3 mg dapat digunakan sebagai alternatif, misalnya, ketika kateter epidural digunakan sebagai bagian dari teknik gabungan tulang belakang-epidural.
3. Resep parasetamol dan obat anti-inflamasi non-steroid (NSAID) diberikan setelah melahirkan dan dilanjutkan secara teratur pasca operasi.
4. Memberikan dosis tunggal deksametason intravena (yaitu) setelah melahirkan tanpa adanya indikasi kontra.
5. Mempertimbangkan satu suntikan infiltrasi anestesi lokal, infus anestesi lokal luka terus menerus dan / atau blok bidang fasial, jika morfin intratekal tidak digunakan.
6. Menggunakan teknik bedah yang seperti Joel-Cohen incision, non-closure of peritoneum dan abdominal binders.
7. Mempertimbangkan penggunaan stimulasi saraf listrik transkutan sebagai tambahan analgesik.

2.3 Anestesi Infiltrasi

2.3.1 Pengertian anestesi infiltrasi

Anestesi lokal banyak digunakan dalam praktik klinis dalam anestesiologi. Mekanisme kerja anestesi lokal tidak hanya terkait dengan pengikatan ke saluran Na^+ . Anestesi lokal memiliki peran penting dalam target lain (saluran dan reseptor); misalnya, dalam saluran K^+ dan Ca^{++} , mereka memiliki efek anti-inflamasi dengan membatasi protein G (menghambat adhesi leukosit polimorfonuklear, makrofag, dan monosit), meningkatkan pelepasan glutamat, serta mengganggu aktivitas beberapa jalur pensinyalan intraseluler. Setidaknya ada lima aplikasi untuk penggunaan anestesi lokal dalam anestesiologi: infiltrasi lokal, anestesi intravena regional (blok Bier), blok saraf perifer, blokade sistem saraf pusat (SSP) (anestesi spinal, epidural, dan kaudal), dan endapan topikal (EMLA, tetes mata dalam oftalmologi).³¹

Pada tahun 2008, teknik anestesi infiltrasi pertama kali dijelaskan oleh Kerr dan Kohan untuk meningkatkan mobilisasi setelah artroplasti pinggul total dan mengurangi rasa sakit dan konsumsi opioid.³² Anestesi infiltrasi diperkenalkan sebagai prosedur analgesik inovatif untuk meningkatkan pemulihan setelah artroplasti lutut total primer.³³ Ketika anestesi diinfiltrasi ke luka operasi, harus ada keseimbangan dosis yang digunakan sesuai dengan ukuran area yang akan dibius. Pendekatan baru sedang diteliti untuk mengoptimalkan analgesia pasca operasi dengan penggunaan obat-obatan yang lebih baru, sistem pengiriman inovatif (bupivakain liposomal dan ropivacaine), dan penggunaan adjuvan bersama dengan anestesi lokal.³¹

2.3.2 Prosedur anestesi infiltrasi

Prosedur standar anestesi infiltrasi dijelaskan sebagai berikut:³⁴

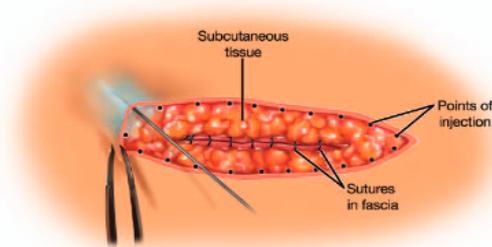
1. Melihat anatomi dan memilih teknik anestesi
2. Mengeluarkan kontraindikasi

Absolute kontraindikasi: penolakan pasien, infeksi di tempat suntikan, alergi terhadap anestesi lokal, kondisi nonsteril

Kontraindikasi timbal balik: koagulopati, neuropati yang sudah ada sebelumnya dari saraf target

3. Mendiskusikan prosedur dengan pasien, termasuk apa yang dapat diharapkan dan kemungkinan komplikasi; mendapatkan persetujuan berdasarkan informasi yang ditandatangani sesuai kebutuhan
4. Mengevaluasi area dan area di sekitar distal ke tempat suntikan untuk tanda-tanda yang membahayakan neurovaskular
5. Memilih dan memberi label agen anestesi yang sesuai berdasarkan teknik dan situasi klinis; larutan hangat dan buffer seperti yang ditunjukkan
6. Mengusab tempat injeksi (untuk kulit utuh, tisu alkohol sama efektifnya dengan klorheksidin atau povidone /iodine)
7. Memasukkan jarum dengan cepat melalui kulit ke dalam lapisan subkutan, menggunakan teknik gangguan seperlunya; pertimbangkan aspirasi sebelum injeksi Slowly dan menyuntikkan volume kecil anestesi sambil menarik jarum.

Teknik infiltrasi bedah pada jaringan subdermal dapat memblokir ujung saraf perifer. Infiltrasi subdermal dengan larutan anestesi lokal disajikan pada Gambar 3.⁵



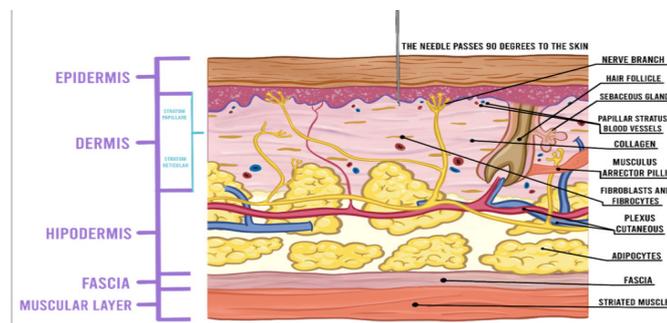
Gambar 3. Infiltrasi subdermal dengan larutan anestesi lokal

Dikutip dari: Joshi GP, Janis JE, Haas EM, Ramshaw BJ, Nihira MA, Dunkin BJ. Surgical site infiltration for abdominal surgery: a novel neuroanatomical-based approach. *Plast Reconstr Surg - Glob Open*. 2016;4(12):1-5.

Penelitian pada wanita yang menjalani histerektomi perut terbuka melalui sayatan horizontal menemukan bahwa infiltrasi bedah pada bidang peritoneum, muskulofascial, dan subdermal memberikan pereda nyeri yang unggul dibandingkan dengan blok bidang transversus abdominis bilateral. Dengan demikian, infiltrasi bedah sistematis dengan area cakupan yang tumpang tindih

lebih efektif karena variasi anatomi percabangan saraf yang membuat *field block* (misalnya, blok bidang transversus abdominis) kurang dapat diandalkan dalam mengganggu jalur nyeri.⁵

Penggunaan jarum berdiameter lebih kecil memperlambat laju injeksi dan akibatnya mengurangi rasa sakit selama injeksi. Injeksi intradermal dapat menginduksi anestesi lebih cepat daripada injeksi subkutan. Injeksi intradermal menghasilkan lebih banyak rasa nyeri dengan meregangkan jaringan kulit padat yang kaya nosiseptor, daripada dengan peregangan jaringan subkutan longgar. Untuk injeksi intradermal, penyisipan jarum pada sudut 90 derajat selama penetrasi kulit melewati lebih sedikit fiber nyeri dan mengurangi nyeri (Gambar 4).³⁵

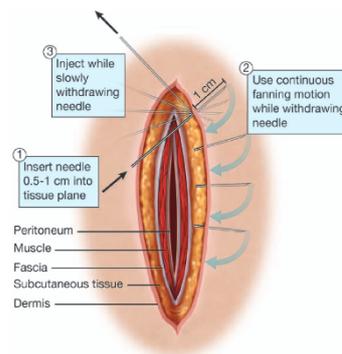


Gambar 4. Penyisipan jarum pada sudut 90 derajat selama penetrasi kulit melewati lebih sedikit fiber nyeri dan mengurangi rasa sakit injeksi
Dikutip dari: Stamenkovic DM, Bezmarevic M, Bojic S, Unicstojanovic D, Stojkovic D, Slavkovic DZ, Bancevic V, Maric N, et al. Updates on wound infiltration use for postoperative pain management: a narrative review. J Clin Med. 2021;10(20):1-36.

Nyeri dapat diminimalkan dengan menyuntikkan tepat di bawah dermis ke dalam lemak subkutan pada tingkat batang saraf tepat di bawah percabangan. Nosiseptor kulit merespons distensi dan peregangan jaringan yang cepat. Oleh karena itu, injeksi lambat memfasilitasi akomodasi ujung saraf dan memberikan waktu untuk difusi anestesi dan blokade transduksi impuls dalam fiber yang dirangsang. Injeksi anestesi 0,2 hingga 0,5 mL segera setelah penyisipan jarum, diikuti dengan jeda, berhubungan dengan berkurangnya nyeri dibandingkan dengan injeksi terus menerus sebesar 2 mL atau volume yang lebih tinggi dari

awal dengan memungkinkan anestesi untuk mematikan rasa di tempat penyisipan jarum. Dengan teknik yang baik dapat membius area yang luas, sementara pasien hanya merasakan sakit pada tusukan awal. Setelah penyisipan tegak lurus jarum untuk injeksi anestesi awal, dapat dilanjutkan dengan penyisipan jarum secara intradermal secara miring dan tangensial. Dokter yang melakukan blok perlu memasukkan kembali jarum dalam jarak 1 cm dari kulit yang dibius pucat, sementara tangan lainnya meraba sejauh mana tumescence.³⁵

Perencanaan injeksi anestesi lokal yang tepat penting untuk mengoptimalkan analgesia.³⁵ Dalam anestesi infiltrasi, penting juga untuk memastikan bahwa semua lapisan sayatan bedah disusupi di bawah visualisasi langsung dengan cara yang terkontrol dan teliti. Yang terbaik adalah menyusup dengan jarum 22-gauge, 1,5 inci. Jarum dimasukkan sekitar 0,5 hingga 1 cm ke dalam bidang jaringan (misalnya, bidang peritoneal, muskulofascial, atau subdermal), dan larutan anestesi lokal disuntikkan sambil menarik jarum secara perlahan, yang seharusnya mengurangi risiko injeksi intravaskular. Teknik infiltrasi yang tepat melibatkan penggunaan teknik fanning gerakan terus menerus (biasa disebut sebagai teknik jarum bergerak Gambar 5).⁵



Gambar 5. Infiltrasi dengan teknik jarum bergerak untuk mengoptimalkan distribusi larutan anestesi lokal

Dikutip dari: Joshi GP, Janis JE, Haas EM, Ramshaw BJ, Nihira MA, Dunkin BJ. Surgical site infiltration for abdominal surgery: a novel neuroanatomical-based approach. *Plast Reconstr Surg - Glob Open*. 2016;4(12):1-5.

2.3.3 Indikasi dan kontraindikasi anestesi infiltrasi

Anestesi infiltrasi diindikasikan ketika kondisi operasi yang baik dapat diperoleh dengan teknik ini. Anestesi infiltrasi dapat digunakan untuk sebagian

besar prosedur bedah kecil, seperti eksisi lesi kulit dan penjahitan luka. Anestesi infiltrasi dianggap lebih cepat dan aman dibandingkan dengan blok saraf dan anestesi umum. Infiltrasi lokal dapat menyebabkan hemostasis, baik melalui distensi jaringan secara langsung maupun dengan penggunaan epinefrin secara bersamaan.³⁶

Kontraindikasi anestesi infiltrasi meliputi wanita dengan eklampsia, preeklampsia berat, wanita dengan laparotomi sebelumnya, obesitas, patologi adnexial terkait, plasenta previa, khawatir atau alergi terhadap lignocaine atau obat-obatan terkait dan jika ahli bedah tidak berpengalaman pada operasi caesar. Anestesi infiltrasi sebaiknya tidak dilakukan pada pasien yang memiliki kontraindikasi terhadap anestesi lokal, yang dapat diidentifikasi dengan adanya riwayat alergi. Lidokain sebaiknya hati-hati digunakan pada pasien dengan syok, *atrioventricular block* derajat dua atau derajat tiga, ataupun pasien dengan epilepsi. Pasien yang mengalami sepsis dan bakteremia juga dikontraindikasikan untuk diberikan anestesi infiltrasi. Kelompok kerja european society of Regional Anesthesia procedure-specific postoperative pain management (PROSPECT) merekomendasikan anestesi infiltrasi sebagai bagian dari manajemen nyeri multimodal untuk beberapa jenis prosedur bedah. Studi yang diterbitkan menunjukkan bahwa infiltrasi sesuai dan aman ketika teknik lain dikontraindikasikan, tetapi memerlukan penyelidikan lebih lanjut untuk efisiensi dalam berbagai jenis operasi.³⁵

2.3.4 Komplikasi infiltrasi anestesi

Komplikasi setelah anestesi infiltrasi jarang terjadi, tetapi beberapa komplikasi yang dapat terjadi berupa toksisitas anestesi lokal, infeksi luka, hematoma, dan memar. Infeksi luka sangat berat menjadi salah satu hambatan utama bagi anestesi infiltrasi, tetapi data menunjukkan bahwa risiko infeksi rendah baik pada kelompok aktif (0,7%) dan kontrol (1,2%). Tusukan pembuluh superfisial pada infiltrasi dapat menyebabkan memar superfisial atau hematoma. Memar sembuh secara spontan, tetapi penting untuk memberi tahu pasien tentang risiko tersebut.³⁵

Kekurangan dari teknik anestesi infiltrasi adalah potensi toksisitas sistemik. Absorpsi anestesi lokal pasca infiltrasi lokal bergantung pada dosis dan vaskularitas dari situs insisi.³⁷ Anestesi infiltrasi harus dihindari penggunaan infiltrasi untuk prosedur besar pada anak kecil dan pasien yang sedang gelisah, terutama mereka yang sebelumnya memiliki reaksi terhadap obat (baik vasovagal atau lainnya). Infiltrasi lokal mendistorsi jaringan yang akan diinsisi atau diperbaiki, yang membuatnya kurang baik digunakan pada area yang membutuhkan keselarasan anatomi yang tepat terkait kosmetik (misalnya, beberapa perbaikan bibir).³⁶

2.3.5 Pemilihan anestesi lokal

Ketika memilih agen anestesi infiltrasi, jenis prosedur, lamanya waktu yang diperlukan untuk anestesi, dan farmakodinamik masing-masing obat adalah pertimbangan penting. Agen anestesi lidocaine (Xylocaine), amida, merupakan anestesi infiltratif yang paling umum digunakan dan tersedia dalam beberapa konsentrasi. Untuk sebagian besar prosedur, digunakan larutan 0,5% atau 1%. Konsentrasi lidokain yang lebih tinggi tidak meningkatkan onset atau durasi tindakan dan dapat meningkatkan risiko toksisitas. Menambahkan epinefrin (konsentrasi 1:100.000 atau 1:200.000) memperpanjang durasi anestesi, meningkatkan dosis maksimum, dan dapat membantu hemostasis.³⁷

Bupivakain (Marcaine) adalah amida yang banyak digunakan dalam anestesi infiltrasi. *Bupivakain* memiliki durasi aksi yang berkepanjangan, tetapi juga meningkatkan risiko toksisitas (risiko toksisitas 4:1 dibandingkan dengan lidokain) dan dapat menyebabkan pelebaran interval QRS yang bergantung pada dosis, yang mengarah ke ventrikel fibrilasi.³⁷

Anestesi lokal jangka panjang selain bupivakain, yang juga banyak digunakan dalam praktik klinis dalam anesthesiologi adalah ropivacaine, dan levobupivakain. Dosis yang diizinkan maksimal pada bupivakain (2 mg/kg), levobupivakain (2 mg/kg), dan ropivacaine (3 mg/kg). Durasi kerja anestesi dipengaruhi oleh pengaruhnya terhadap tonus otot polos vaskular (vasokonstriksi atau vasodilatasi) yang berdekatan dengan tempat di mana disimpan. Faktor-faktor lain yang menentukan durasinya termasuk volume dan konsentrasi yang digunakan,

pendekatan itu sendiri (infiltratif versus saraf perifer regional versus blok SSP), jaringan target (diameter serat dan selubung mielin), dan pengikatan protein plasma (afinitas spesifik obat). Bupivakain mempromosikan blokade konduksi diferensial. Karena menghasilkan lebih banyak blokade sensorik daripada motorik, bupivakain memainkan peran penting dalam kontrol nyeri pasca operasi. Penggunaan epinefrin (5 µg/mL) memberikan peningkatan kecil dalam durasi aksinya (sebagai lawan dari lidokain, yang mengambil keuntungan besar atas asosiasi ini). Penggunaan volume besar untuk infiltrasi harus diambil dengan hati-hati dan dilakukan secara bertahap dan perlahan (3-5 mL pada interval 5 menit). Bupivakain mempunyai risiko toksisitas jantung yang lebih tinggi, bila dibandingkan dengan levobupivakain dan ropivacaine. Setiap suntikan anestesi ini harus dilakukan dengan sangat hati-hati, selalu memeriksa posisi jarum (dengan menyedot jarum suntik memastikan bahwa kemiringan jarum tidak intravaskular).³¹ Infiltrasi lokal levobupivakain sebelum insisi pada anestesi umum secara signifikan memperpanjang analgesia pasca operasi dibandingkan dengan kombinasi lidokain dengan epinefrin. Pada fase pemulihan awal, analgesia yang cukup dilengkapi dengan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) dengan parasetamol. Dalam kasus nyeri sedang, opioid lemah direkomendasikan dan dalam kasus nyeri berat, opioid yang kuat menjadi obat pilihan.³⁸

Tabel 2. Rekomendasi lokal anestesi untuk dewasa

Agen	Konsentrasi (%)	Larutan Polos		Larutan yang dicampurkan epinefrin	
		Dosis Maksimal (mg)	Durasi (menit)	Dosis Maksimal (mg)	Durasi (menit)
Durasi Pendek					
Prokain	1-2	500	20-30	600	30-45
Klorprokain	1-2	800	15-30	1000	30
Durasi Menengah					
Lidokain	0,5-1	300	30-60	500	120
Mepivakain	0,5-1	300	45-90	500	120
Prilokain	0,5-1	350	30-90	550	120
Durasi Panjang					
Bupivakain	0,25-0,5	175	120-240	200	180-240
Ropivakain	0,2-0,5	200	120-240	250	180-240

Dikutip dari: Stamenkovic DM, Bezmarevic M, Bojic S, Unicstojanovic D, Stojkovic D, Slavkovic DZ, Bancevic V, Maric N, et al. Updates on wound infiltration use for postoperative pain management: a narrative review. *J Clin Med*. 2021;10(20):1-36.

Dosis anestesi lokal yang diperlukan untuk anestesi infiltrasi yang memadai tergantung pada luasnya area yang akan dibius dan durasi prosedur pembedahan yang diharapkan. Ketika area permukaan yang besar harus dibius, volume besar larutan anestesi encer harus digunakan.³⁹ Volume anestesi lokal akan tergantung pada ukuran sayatan. Volume khas untuk infiltrasi situs bedah adalah 1 hingga 1,5 mL setiap 1 hingga 2 cm sayatan bedah per lapisan. Jadi, untuk sayatan melintang (misalnya, Pfannenstiel) untuk histerektomi perut terbuka, yang biasanya panjangnya 12 hingga 15 cm, volume totalnya bisa 60 mL, dengan 20 mL disuntikkan ke bidang peritoneum, 20 mL disuntikkan ke bidang muskulofascial, dan 20 mL disuntikkan ke bidang subdermal.

2.3.6 Efektivitas anestesi infiltrasi

Teknik infiltrasi insisional pada situs pembedahan mudah dilakukan, cepat, aman dan murah. Selain itu, teknik ini menghindari blokade motorik, yang sangat relevan untuk operasi pada ekstremitas. Teknik ini juga telah terbukti meningkatkan efek analgesia dan mengurangi kebutuhan opioid, khususnya dalam operasi invasif minimal seperti operasi laparoskopi dan dianggap efektif untuk mengurangi mual dan muntah serta memiliki efek analgesia yang baik pasca operasi. Kelebihan lain dari teknik infiltrasi insisional adalah karena teknik ini dilakukan di bawah penglihatan langsung, sehingga metode ini memiliki tingkat keberhasilan yang tinggi.⁵

Penggunaan bupivakain dan ropivacaine dalam anestesi infiltrasi tidak berdampak buruk pada penyembuhan luka histologis dan tidak mengurangi kekuatan tarik jaringan yang disusupi. Selain itu, anestesi lokal memiliki spektrum efek yang luas, termasuk sifat antimikroba, antiinflamasi, dan bahkan pro-inflamasi yang dapat mempengaruhi penyembuhan luka. Anestesi lokal menyebabkan vasodilatasi dengan tindakan langsung pada otot polos pembuluh darah. Selanjutnya, lokal anestesi mengurangi vasokonstriksi perifer, sehingga mencegah pengurangan perfusi dan oksigenasi jaringan di sekitar luka bedah.³⁵

Penelitian lain melakukan penelitian review untuk mengetahui efikasi anestesi infiltrasi dalam mengurangi skor rasa sakit dan konsumsi opioid pada wanita yang menjalani seksio Sesarea. Konsumsi opioid menurun pada 24 jam dan menurunkan skor nyeri setelah 24 jam saat istirahat dan pada saat beraktivitas. Anestesi infiltrasi mengurangi konsumsi opioid pasca seksio Sesarea tetapi memiliki efek minimal pada skor rasa sakit dan tidak mengurangi efek samping terkait opioid pada wanita pasca seksio Sesarea.¹² Penggunaan lokal lidokain 2% dalam insisi sesar juga dinyatakan mengurangi nyeri pasca operasi dan perlu menggunakan agen analgesik.⁴⁰

Infiltrasi lokal dosis tunggal 30 mL levobupivakain 0,5% mengurangi kebutuhan opioid pada 12 jam, dan tanpa perbedaan setelah 24 jam pasca seksio Sesarea.⁴¹ Sedangkan menurut Fahmia N, et al, dalam study prospektifnya mengatakan bahwa tehnik infiltrasi lokal pada operasi caesar secara signifikan mengurangi kebutuhan analgesik pasca operasi dan skor skor nyeri serta mengurangi kejadian efek samping. Dapat disimpulkan bahwa tehnik infiltrasi lokal dapat mengurangi konsumsi opioid pasca operasi, tapi untuk pengurangan skor nyeri masih butuh penelitian lebih lanjut.⁴² Penelitian infiltrasi levobupivakain subfaskial melalui kateter multi-holed, pada 6,25 mg/jam selama 48 jam pasca seksio Sesarea menghasilkan konsumsi morfin 6,7 mg lebih sedikit dan 0,8 titik nyeri lebih rendah daripada kontrol serta memberikan kenyamanan menyusui yang jauh lebih baik. Menambahkan infiltrasi levobupivakain kontinyu ke analgesia multimodal setelah seksio Sesarea tanpa morfin subaraknoid menurunkan konsumsi morfin pasca operasi dan rasa sakit, memfasilitasi kenyamanan awal menyusui, namun meningkatkan beban kerja perawat dengan lebih sering mengganti pembalut luka.¹⁰

Ibu dengan seksio Sesarea yang menerima anestesi tulang belakang levobupivakain 0,25% saja; ketorolac trometamin 0,08% saja; levobupivakain 0,25% ditambah ketorolac trometamin 0,08%; atau plasebo saline. Ketorolac saja dan levobupivakain ditambah infus dalam luka ketorolac keduanya secara signifikan mengurangi konsumsi piritramide pasca operasi pada 24 jam dan 48 jam. Infus dalam luka kontinyu dengan levobupivakain dan ketorolac memberikan efek

hemat opioid yang lebih besar daripada infus dalam luka kontinyu dengan levobupivakain saja.⁴³ Penelitian pada pasien seksio Sesarea yang menerima anestesi spinal dengan menerima 0,1 mL NaCl 0,9% secara intratekal dan ropivacaine 0,2% yang diinfuskan dalam kateter diperoleh hasil bahwa setelah operasi sesar elektif, 100 µg morfin intratekal dan infus luka ropivacaine keduanya meningkatkan durasi dan efek analgesia pasca seksio Sesarea tanpa meningkatkan efek samping.⁴⁴

Penelitian Telnes A. *et al*, membandingkan efektivitas antara Transversus Abdominal Plane (TAP) dengan tehnik anestesi infiltrasi pada operasi sectio, disimpulkan bahwa tidak menemukan manfaat yang jelas dari blok TAP dibandingkan dengan tehnik infiltrasi, karena melakukan blok TAP membutuhkan lebih banyak waktu, dan lebih memakan sumber daya jika dibandingkan dengan tehnik infiltrasi yang lebih sederhana dengan hasil yang tidak berbeda signifikan. Namun, studi lebih lanjut diperlukan sebelum kesimpulan akhir dapat dibuat.⁴⁵

Kemanjuran ropivacaine dalam mengendalikan nyeri luka pasca operasi juga dibandingkan dengan tidak ada analgesik lokal. Skor nyeri berkurang secara signifikan pada kelompok ropivacaine pada 4, 6, dan 12 jam setelah seksio Sesarea. Persentase pasien yang meminta beberapa dosis parasetamol IV, ketoprofen, dan nalbuphine, secara signifikan turun pada kelompok ropivacaine dibandingkan dengan kelompok plasebo. Dengan demikian, infiltrasi lokal dengan ropivacaine selama operasi caesar secara signifikan mengurangi penggunaan analgesik pasca operasi dan skor analog visual, serta mengurangi kejadian efek samping.⁴⁶ Infiltrasi single-shot 20 mL ropivacaine 7,5 mg/mL menghasilkan skor nyeri yang secara signifikan lebih rendah daripada kontrol. Terjadinya mual dan muntah dan total konsumsi morfin tidak berbeda secara signifikan antara kedua kelompok selama 48 jam pertama pasca operasi.⁴⁷ Hasil berbeda dilaporkan bahwa efek analgesik dari infiltrasi ropivacaine ke dalam luka bedah setelah operasi caesar pada pasien yang menerima 0,75% ropivacaine atau plasebo (NaCl 0,9%) melalui kateter multi-hole diperoleh hasil bahwa tidak ada perbedaan antara kelompok-kelompok dalam skor rasa sakit atau dalam skor kepuasan pasien. Infiltrasi luka kontinyu dengan

ropivacaine tidak mengurangi kebutuhan opioid dan tidak berdampak pada skor nyeri atau kepuasan pasien setelah operasi caesar.⁴⁸

Infiltrasi luka kontinyu dari anestesi lokal memberikan analgesia pasca operasi oleh blokade nosiseptor perifer. Penempatan kateter infiltrasi luka dalam bidang anatomi optimal luka bedah berperan penting dalam mengurangi rasa sakit pasca operasi tergantung pada prosedur bedah. Infus anestesi lokal preperitoneal akan mengurangi konsumsi opioid pasca operasi dibandingkan dengan infus subkutan setelah operasi caesar. Sebanyak Lima puluh-dua wanita hamil yang menjalani operasi caesar segmen bawah oleh sayatan Pfannensteil, di bawah anestesi tulang belakang, diacak untuk mengelompokkan subkutan dan kelompok 'preperitoneal'. Kateter infiltrasi luka ditempatkan di bidang subkutan atau preperitoneal, tergantung pada pengacakannya pada akhir operasi. Bupivakain sebesar 0,25% pada 5 mL/jam diinfuskan selama 48 jam berikutnya. Hasil menunjukkan bahwa konsumsi morfin kumulatif 48 jam tidak menunjukkan signifikansi statistik antara kelompok preperitoneal dan kelompok subkuta. Skor rasa sakit sebanding. Kesimpulan: Konsumsi morfin kumulatif pasca operasi dan skor rasa sakit sebanding ketika bupivakain diinfuskan kontinyu melalui kateter infiltrasi luka baik di lapisan preperitoneal atau subkutan setelah persalinan Caesar.¹⁴

Teknik anestesi lokal, komponen universal analgesia multi-modal perioperatif, dilaporkan efektif dalam mengurangi skor nyeri dan persyaratan opioid. Namun, teknik anestesi lokal yang optimal untuk nyeri seksio Sesarea pasca operasi masih belum jelas. Enam teknik anestesi lokal terlibat, termasuk transversus abdominis plane block (TAPB), blok saraf ilioinguinal dan iliohypogastric, blok quadratus lumborum, blok bidang fasia transversalis, blok spinae erector, dan infiltrasi luka. TAP block dinyatakan sebagai teknik anestesi lokal paling komprehensif untuk analgesia pasca seksio Sesarea tanpa adanya morfin intratekal.⁴⁹ Namun hasil berbeda pada penelitian lain yang membandingkan efek analgesik antara TAP block dengan anestesi infiltrasi 20 ml bupivakain 0,25% pasca seksio Sesarea. TAP block tidak mengurangi konsumsi morfin kumulatif pasca seksio Sesarea dan tidak ada manfaat yang jelas dari TAP block dibandingkan

dengan anestesi infiltrasi karena melakukan TAP block membutuhkan lebih banyak waktu, dan biaya. Anestesi infiltrasi menjadi analgesia regional pilihan setelah adanya sayatan Pfannenstiel di seksio Sesarea.¹³ TAP block lateral, infiltrasi di bawah fascia mungkin merupakan alternatif yang berguna pada pasien dengan riwayat sensitivitas atau efek samping yang parah terhadap opioid atau ketika operasi sesar dilakukan dengan anestesi umum.⁵⁰

2.4 Interleukin-6 (IL-6)

2.4.1 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.⁵¹

2.4.2 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

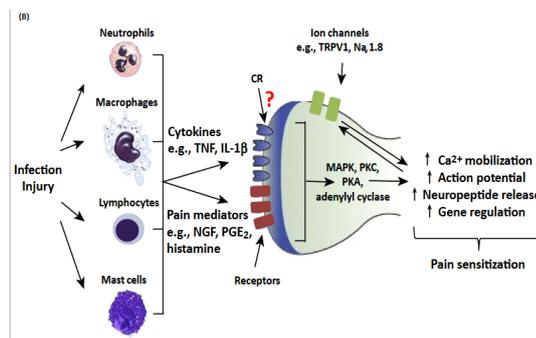
kinase dan regulasi selanjutnya dari saluran ion atau faktor inisiasi terjemahan eukariotik. Perubahan berturut-turut dari fungsi nosiseptor menetralkan protein gp130 (sgp130) yang larut mencegah IL-6 diinduksi kepekaan nosiseptor. IL-6 menyebabkan peradangan dan kepekaan neuron sensorik nosiseptif pada 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.⁵¹

2.4.3 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 (DRG). 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.⁵²

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.¹⁵

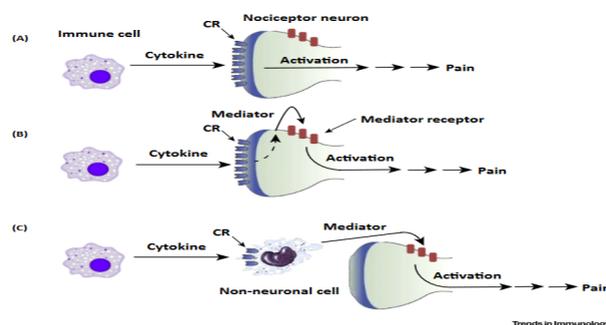


Gambar 6. Sistem kekebalan tubuh dan aktivasi nosiseptor

Dikutip dari: Cook AD, Christensen AD, Tewari D, McMahon SB, Hamilton JA. Immune cytokines and their receptors in inflammatory pain. Trends Immunol. 2018;39(3):240-255.

Pada Gambar 6 dijelaskan bahwa setelah cedera atau infeksi, mediator, seperti sitokin kekebalan tubuh, faktor pertumbuhan saraf (NGF), prostaglandin E 2 (PGE2) dan histamin, dilepaskan secara lokal oleh sel-sel kekebalan atau yang berasal dari darah. Terminal perifer dari nosiseptor mengekspresikan beberapa reseptor untuk mediator ini yang ketika terlibat mengaktifkan kaskade pensinyalan

yang mengarah ke perubahan aktivitas saraf, serta dalam profil transkripsi dan dalam penurunan ambang aktivasi untuk reseptor neuronal kunci, seperti TRPV1 dan Nav 1.8. Neuropeptida yang dilepaskan pada gilirannya dapat berpotensi memodulasi respons inflamasi. Interaksi mediator-neuron yang serupa juga dapat terjadi di ganglion akar dorsal (DRG) dan sumsum tulang belakang, dan sebaliknya. Sitokin kekebalan tulang belakang dapat mempengaruhi patologi perifer dengan memodifikasi sistem neuron eferen yang bekerja pada jaringan perifer.⁵³ Sitokin termasuk TNF dan interleukinon berperan penting dalam efek pro-inflamasi yang kuat yang menyebabkan hiperalgesia, serta dalam berinteraksi sinergis setelah kontak dengan NGF.⁴

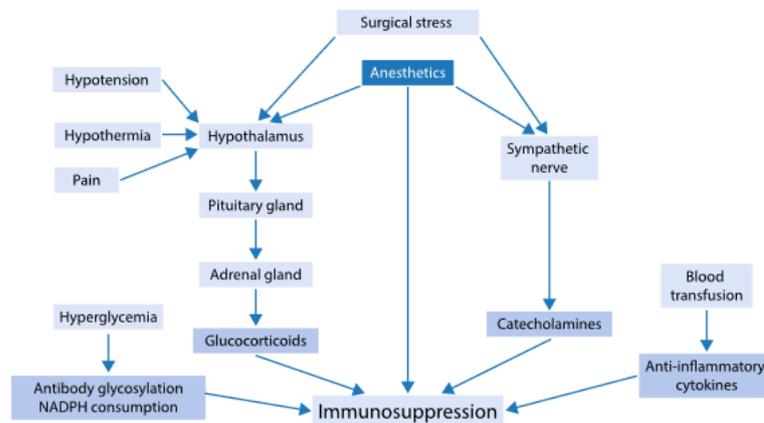


Gambar 7. Sitokin Kekebalan tubuh dan aktivasi nosiseptor dalam nyeri
 Dikutip dari: Cook AD, Christensen AD, Tewari D, McMahon SB, Hamilton JA. Immune cytokines and their receptors in inflammatory pain. *Trends Immunol.* 2018;39(3):240-255.

Pada Gambar 7 dijelaskan skematis dari pilihan potensial langsung atau tidak langsung untuk aktivasi nosiseptor yang dimediasi sitokin dalam perawatan nyeri. (A) Aktivasi langsung neuron oleh sitokin dengan reseptornya (CR) pada neuron. (B) Adapun (A) tetapi mediator yang diturunkan dari neuron endogen diperlukan untuk mengaktifkan nosiseptor melalui mekanisme autokrin atau parakrin. (C) Tindakan tidak langsung melalui mediator dari sel non-neuronal tetangga yang diaktifkan sitokin. Jika CR diekspresikan pada neuron, maka kombinasi (A) dan (C) dapat terjadi, yaitu, sitokin dapat bertindak pada neuron baik secara langsung (A) dan tidak langsung melalui mediator lain yang dihasilkan seperti pada (C).⁵³

2.4.4 Efek infiltrasi anestesi pada IL-6

Anestesi mempunyai efek pada inflamasi. Efek modulasi kekebalan dari anestesi in vitro pertama kali ditunjukkan lebih dari 100 tahun yang lalu. Meningkatnya pengetahuan beberapa tahun terakhir sangat terkait dengan perkembangan ilmu dasar dan peningkatan teknik laboratorium, misalnya, pemisahan sel dan metode kultur sel. Telah ditunjukkan bahwa, pada konsentrasi yang digunakan secara klinis, anestesi yang berbeda menekan fungsi respons inflamasi secara berbeda.⁵⁴



Gambar 8. Skema modulator kekebalan tubuh selama anestesi dan pembedahan
Dikutip dari: Cruz FF, Rocco PRM, Pelosi P. Anti-inflammatory properties of anesthetic agents. Crit Care. 2017;21(1):1-10.

Imunosupresi perioperatif diamati pada pasien bedah terkait dengan stres neuroendokrin yang diberikan melalui aktivasi sistem saraf otonom dan sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA). Pelepasan hormon yang disebabkan oleh stres bedah seperti katekolamin (norepinefrin dan epinefrin), hormon adrenokortikotropik dan kortisol, melalui sistem saraf otonom dan HPA, memediasi efek penghambatan pada fungsi kekebalan tubuh, karena monosit atau makrofag dan sel-T mengekspresikan β 2-adrenoreseptor dan reseptor glukokortikoid, yang mempromosikan pensinyalan seluler untuk menghambat produksi sitokin proinflamasi. Selain itu, sitokin seperti interleukin (IL)-1, IL-6, dan tumor necrosis factor (TNF)- α dari monosit atau makrofag dan limfosit yang diaktifkan oleh stres bedah dapat merangsang HPA. Oleh karena itu, sistem neuroendokrin, serta sitokin

proinflamasi dan anti-inflamasi, secara sinergis meningkatkan efek penekannya pada sistem kekebalan tubuh pada periode perioperatif. Selain respons stres bedah, manajemen tekanan darah intraoperatif, transfusi darah, hiperglikemia, hipotermia, nyeri pasca operasi, dan anestesi, yang semuanya dikelola oleh ahli anestesi selama intervensi bedah, menyebabkan immunosupresi perioperatif (Gambar 9).⁵⁴

Agen anestesi dan manajemen anestesi mengganggu beberapa aspek dari proses respons inflamasi, baik secara tidak langsung dengan memodulasi respons stres atau secara langsung dengan mengganggu fungsi sel kekebalan. Anestesi menginduksi analgesia dengan mempengaruhi transmisi impuls saraf dan memodulasi stres bedah dengan bekerja pada sumbu HPA, sehingga mempengaruhi efek immunomodulatornya. Di samping immunosupresi yang disebabkan oleh stres bedah, anestesi dan agen analgesik yang biasa digunakan dalam operasi dan dalam perawatan intensif dapat secara langsung mempengaruhi fungsi sel immunokompeten. Berbagai efek obat bius pada sistem kekebalan tubuh, termasuk perubahan jumlah sel kekebalan tubuh dan fungsi serta efeknya pada pola sekresi mediator kekebalan yang beragam, yang mempengaruhi respons inflamasi pada periode pasca operasi. Dengan demikian, anestesi memiliki efek langsung pada sistem imun dan efek tidak langsung melalui interaksi neuroimun-endokrin selama stres bedah.⁵⁴

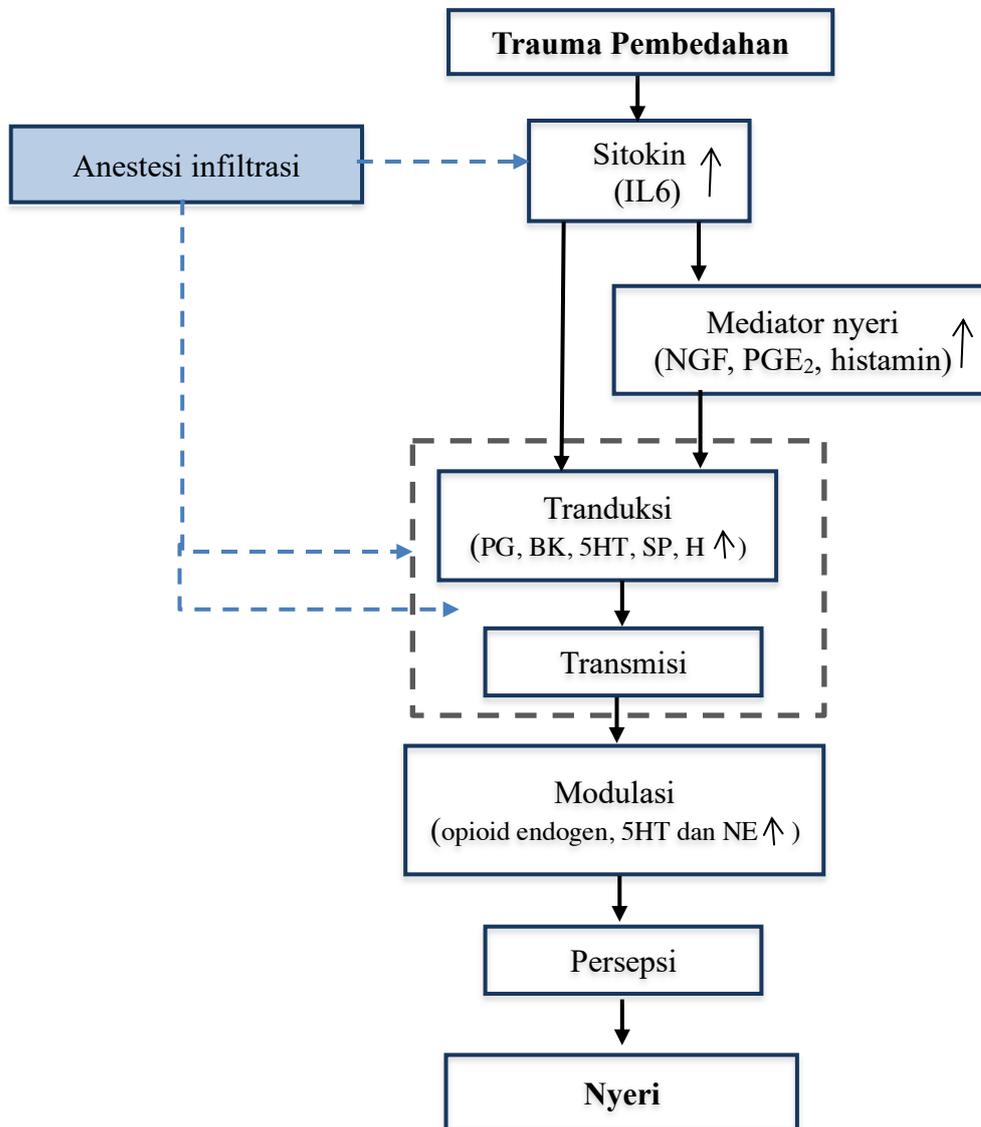
Penelitian efek anestesi infiltrasi intra operasi pada peradangan pasca operasi artroplasti pinggul total menggunakan 30 mL saline di blok saraf femoralis dan ropivacaine 2 mg/mL, 300 mg (150 mL) + ketorolac 30 mg (1 mL) + adrenalin 0,5 mg (0,5 mL) peri-artikular. Setelah 23 jam, campuran anestesi infiltrasi (22 mL) disuntikkan melalui kateter yang ditempatkan secara peri-artikular. Hasil menunjukkan adanya peningkatan sitokin pro-inflamasi pasca operasi, yang kembali ke tingkat normal setelah 3 hari. Konsentrasi IL-6 secara signifikan lebih rendah 4 jam pasca operasi dan tidak ada perbedaan signifikan pada sitokin lainnya.¹⁶

Trauma menyebabkan migrasi sel-sel inflamasi yang melepaskan sitokin, terutama IL-6, menyebabkan reaksi inflamasi lokal di lokasi cedera. Ketika sitokin kemudian mencapai sirkulasi darah, reaksi sistemik dapat terjadi yang mengarah

pada peningkatan protein reaksi C (CRP), serum amiloid A-protein di hati serta aktivasi sel-T dan B dalam darah dan sumsum tulang. Kemudian, respons antiinflamasi kompensasi menyebabkan penghambatan sitokin pro-inflamasi. Pada penelitian dilaporkan bahwa terjadi peningkatan yang signifikan dalam sitokin pro-inflamasi IL-6, IL-8 dan IL-16 pada periode awal pasca operasi sementara IL-12 berkurang. Anestesi infiltrasi gabungan ropivacaine, ketorolac dan adrenalin dalam volume besar dan disuntikkan secara sistematis untuk manajemen nyeri pasca operasi. Penurunan sitokin inflamasi dinyatakan berkaitan dengan penghambatan saraf sensorik oleh anestesi lokal dan pengurangan peradangan.¹⁶

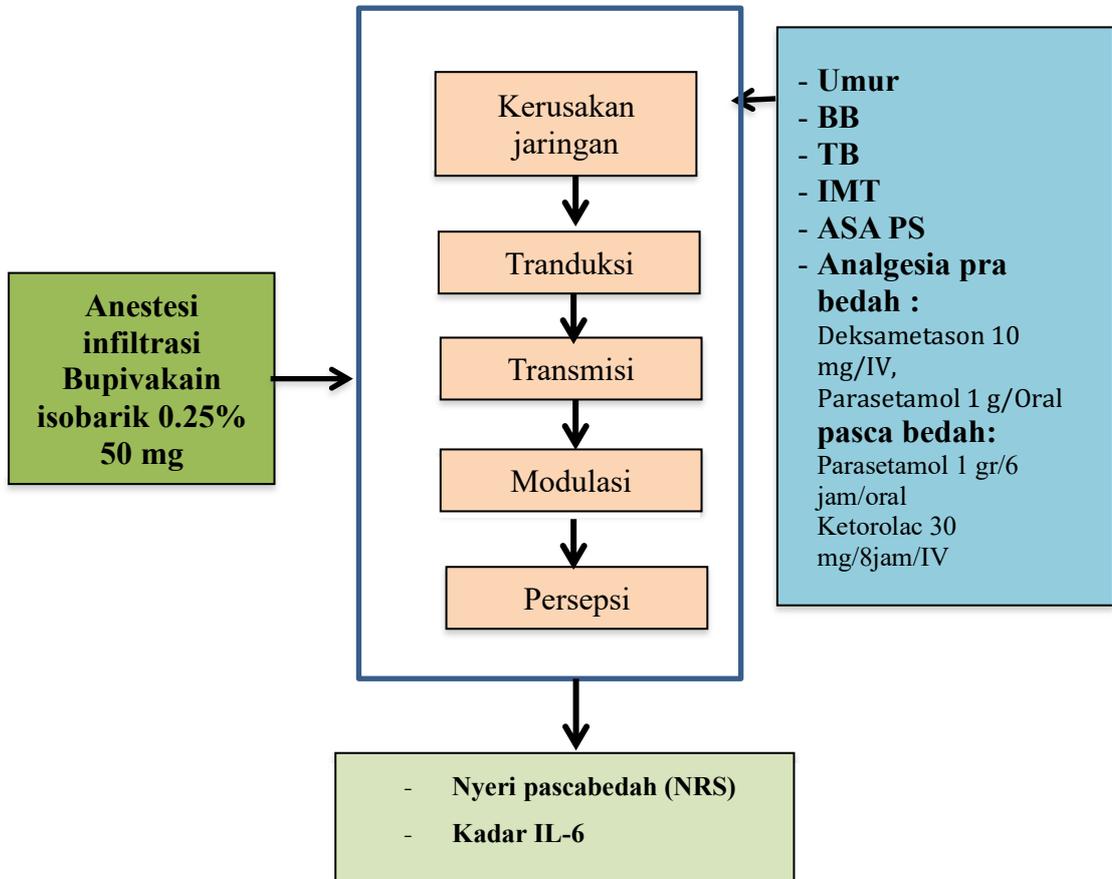
Peneliti lain melaporkan efikasi penambahan steroid pada anestesi lokal pada infiltrasi lokal intra operasi artroplasti lutut total. Pasien dalam kelompok steroid menerima injeksi ropivacaine, deksametason dan isepamisin, sedangkan deksametason dihilangkan dari campuran analgesik pada kelompok kontrol. Hasil menunjukkan bahwa keparahan nyeri pada kelompok steroid lebih rendah daripada kelompok kontrol dan ada perbedaan yang signifikan antar kelompok pada hari 1 dan 3 pasca operasi. Penurunan nyeri pasca operasi berhubungan dengan penurunan protein C-reaktif serum dan IL-6 dalam cairan. Artinya, dengan menambahkan steroid ke anestesi lokal dalam anestesi infiltrasi dapat mengurangi peradangan baik secara lokal maupun sistemik, menghasilkan pengurangan nyeri awal secara signifikan dan mempercepat pemulihan.⁵⁵ Pemberian analgesik selama 24 jam pertama setelah seksio Sesarea berkorelasi negatif dengan IL-1, IL-6, dan G-CSF pada eksudat luka, namun tidak berhubungan signifikan pada perubahan NGF.¹⁷

BAB III
KERANGKA TEORI

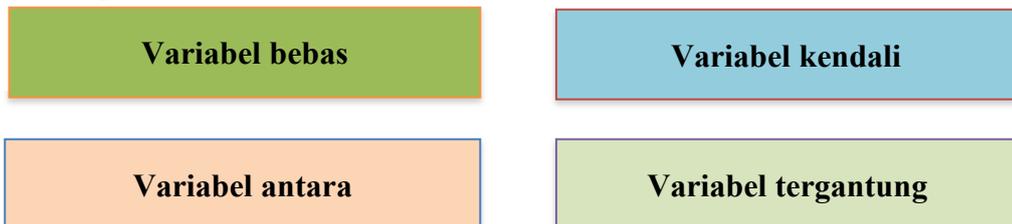


Gambar 9. Kerangka Teori

BAB IV
KERANGKA KONSEP



Keterangan:



Gambar 10. Kerangka konsep