

KARYA AKHIR

**PENGARUH PERBEDAAN KONSENTRASI LEVOBUPIVACAIN
ISOBARIK 0,125% DAN 0,25% PADA TRANSVERSE ABDOMINIS
PLANE BLOK TERHADAP INTENSITAS NYERI DAN KADAR BETA
ENDORPHIN PADA PASIEN PASCA SEKSIO CAESARIA**

*Effect of Differences in Isobaric Levobupivacaine Concentration on Transverse
Abdominis Plane Block on Pain Intensity and Beta Endorphin Level in Post
Caesarean Section Patients*

LIENARDY PRAWIRA

C135181002



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

**PENGARUH PERBEDAAN KONSENTRASI LEVOBUPIVACAIN ISOBARIK
0,125% DAN 0,25% PADA TRANSVERSE ABDOMINIS PLANE BLOK TERHADAP
INTENSITAS NYERI DAN KADAR BETA ENDORPHIN PADA PASIEN PASCA
SEKSIO CAESARIA**

Karya Akhir

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

Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan Oleh:

LIENARDY PRAWIRA

Kepada

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

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

**PENGARUH PERBEDAAN KONSENTRASI LEVOBUPIVACAIN ISOBARIK
0,125% DAN 0,25% PADA TRANSVERSE ABDOMINIS PLANE BLOK TERHADAP
INTENSITAS NYERI DAN KADAR BETA ENDORPHIN PADA PASIEN POST
SEKSIO SESARIA**

Disusun dan diajukan oleh:

**dr. Lienardy Prawira
Nomor Pokok : C135181002**

**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 Oktober 2022

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,



DR. Dr. A.M. Takdir Musba, Sp.An-KMN
NIP. 19741031 200801 1 009

Pembimbing Pendamping,



dr. Alamsyah Ambo A. Sp.An-KMN
NIP. 19680927 200012 1 003

**Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**



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



**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**
Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Lienardy Prawira

NIM : C135181002

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

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

Makassar, 10 Desember 2022

Yang membuat pernyataan



Lienardy Prawira

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 Levobupivacain Isobarik 0,125% dan 0,25% Pada Transverse Abdominis Plane Blok Terhadap Intensitas Nyeri dan Kadar Beta Endorphin Pada Pasien Pasca Seksio Caesaria”**

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. Bapak Dr. dr. A.M. Takdir Musba, Sp.An-KMN, FIPM selaku pembimbing I dan Bapak dr. Alamsyah Ambo Ala Husain, SpAn-KMN selaku pembimbing II dan Bapak Dr. dr. Arifin Seweng, MPH selaku pembimbing statistik atas kesabaran dan ketekunan dalam menyediakan waktu untuk menerima konsultasi peneliti.
5. Bapak dr. Syafruddin Gaus, Ph.D, Sp.An-KMN-KNA, Bapak dr. Nur Surya Wirawan, Sp.An-KMN dan Bapak dr. Andi Adil, Sp.An-KAKV, selaku tim penguji yang telah

memberikan arahan dan masukan yang bersifat membangun untuk penyempurnaan penulisan.

6. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan seluruh direktur Rumah Sakit afiliasi dan satelit yang telah memberi segala fasilitas dalam melakukan praktek anestesi, terapi intensif dan manajemen nyeri.
7. Seluruh keluarga; orang tua, istri dan anak yang telah memberikan dorongan dan dukungan baik moral, materil, serta doa yang tulus.
8. Semua pihak yang telah membantu dalam rangka penyelesaian penelitian ini, baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

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

Makassar, 10 Desember 2022

Peneliti



Lienardy Prawira

ABSTRAK

LIENARDY PRAWIRA, Pengaruh Perbedaan Konsentrasi Levobupivacain Isobarik Pada Blok Transversa Abdominis Plane Blok Terhadap Intensitas Nyeri dan Kadar Beta Endorfin Pada Pasien Pasca Seksio Cesaria (dibimbing oleh Andi Muhammad Takdir Musba dan Alamsyah Ambo Ala Husain)

Latar Belakang: Blok *tranversus abdominis plane* (TAP) menjadi salah satu pilihan ketika ada kontraindikasi penggunaan morfin intratekal sebagai tatalaksana nyeri pasca seksio Caesarea (SC). Konsentrasi anestesi lokal yang optimal untuk blok TAP hingga saat ini belum memiliki pedoman baku. Penelitian ini membandingkan pengaruh perbedaan konsentrasi levobupivacain isobarik 0,125% dan 0,25% pada blok TAP terhadap intensitas nyeri dan kadar beta endorfin pasca SC.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan desain eksperimental menggunakan rancangan acak tersamar ganda. Populasi penelitian adalah pasien gravida yang menjalani SC elektif dengan anestesi spinal, kemudian dibagi menjadi dua kelompok: kelompok kontrol (levobupivacain isobarik 0,25%) dan kelompok perlakuan (levobupivacain isobarik 0,125%). Analgetik pascabedah kedua kelompok diberikan dexketoprofen intravena dan paracetamol oral. Intensitas nyeri pascabedah dinilai dengan *numerical rating scale* (NRS) pada jam ke-2, 4, 6, 8, 12 dan 24. Kadar beta endorfin diperiksa sebelum dilakukan blok, jam ke 8 dan 24 pasca blok TAP. Waktu pertama *rescue* analgetik dan total konsumsi opioid 24 jam pascabedah dicatat.

Hasil: Tidak didapatkan perbedaan signifikan pada perbandingan nilai NRS pada jam ke-2, 4, 6, 8, 12 dan 24 antar kelompok ($p>0,05$). Perubahan kadar beta endorfin tidak didapatkan perbedaan signifikan pada tiap waktu pengukuran per kelompok dan antar kelompok ($p>0,05$). Tidak didapatkan adanya *rescue* analgetik 24 jam pascabedah.

Blok TAP menggunakan anestetik lokal levobupivacain isobarik 0,125% dan 0,25% pada pasien pascapembedahan SC memiliki intensitas nyeri dan perubahan kadar beta endorfin yang sama.

Kata Kunci: Beta-endorfin, blok *tranversus abdominis plane*, levobupivacain, seksio Caesarea

ABSTRACT

LIENARDY PRAWIRA, Effect of Differences in Isobaric Levobupivacaine Concentration on Transverse Abdominis Plane Block on Pain Intensity and Beta Endorphin Level in Post Caesarean Section Patients

(Supervised By Andi Muhammad Takdir Musba and Alamsyah Ambo Ala Husain)

Background: The transversus abdominis plane (TAP) block is an alternative regimen for pain management after Caesarean section when there are contraindications to the use of intrathecal morphine. Currently, there is no standard guideline for optimal local anesthetic concentration for TAP block. This study compared the effect of isobaric levobupivacaine 0.125% and 0.25% on TAP block on pain intensity and beta endorphins level post Caesarean section.

Methods: This study was an analytical study with experimental design using a double-blind randomized design. The study population was pregnant patients who underwent elective Caesarean section with spinal anesthesia, then divided into two groups: control group (isobaric levobupivacaine 0.25%) and treatment group (isobaric levobupivacaine 0.125%). Postoperative analgetic used at both groups was intravenous dexketoprofen and oral paracetamol. Pain intensity was evaluated with numerical rating scale (NRS) at the 2nd, 4th, 6th, 8th, 12th and 24th hours postoperative. Beta endorphin level was evaluated before TAP block, 8th and 24th hours post TAP block. Time to first analgetic rescue and total consumption of opioid 24 hours postoperative was noted.

Results: There was no significant difference in NRS values at the 2nd, 4th, 6th, 8th, 12th and 24th hours between groups ($p>0.05$). Beta-endorphin level did not differ significantly at each measurement time if observed per and between groups ($p>0.05$). There was no analgetic rescue administered 24 hours post-surgery in both groups.

Conclusion: Transversus abdominis plane block using local anesthetic isobaric levobupivacaine 0.125% and 0.25% in post Caesarean section patient has the same postoperative pain intensity and changes in beta endorphin.

Keywords: Beta-endorphin, Caesarean section, levobupivacaine, transversus abdominis plane block

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	i
Halaman Persetujuan	ii
Daftar Isi	iii
Daftar Tabel	vi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Hipotesis	3
1.4 Tujuan Penelitian	3
1. Tujuan Umum	3
2. Tujuan Khusus	3
1.5 Manfaat Penelitian	4
1. Manfaat Umum	4
2. Manfaar Praktis	4
3. Manfaat Akademis	4
4. Manfaat Pelayanan Masyarakat	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Sectio Sesaria	6
2.2 Nyeri Pascabedah	6
2.2.1. Defenisi Nyeri	6
2.2.2. Patofisiologi Nyeri	7
2.2.3. Tatalaksana Nyeri Post Operasi Seksio Sesaria	9
2.2.4. Penilaian Nyeri	11
2.3 Transversus Abdominis Plane Block (TAP blok)	12
2.3.1. Anatomi TAP Block	13
2.3.2. Dosis dan Konsentrasi Anestesi Lokal Pada TAP Block	15
2.3.3. Teknin TAP Blok dengan Panduan USG	16
2.4 Levobupivacain	17

2.4.1. Mekanisme Kerja	18
2.4.2. Absorpsi	18
2.4.3. Metabolisme	18
2.4.4. Rute Eliminasi	19
2.5 β -Endorphin	19
BAB III KERANGKA TEORI	
BAB IV KERANGKA KONSEP	
BAB V METODE PENELITIAN	
5.1 Desain Penelitian	23
5.2 Tempat dan Waktu Penelitian	23
5.2.1. Tempat	23
5.2.2. Waktu	23
5.3 Populasi dan Sampel Penelitian	23
5.3.1. Populasi	23
5.3.1. Sampel	23
5.4 Teknin 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 Drop Out	25
5.7 Ijin Penelitian dan Kelaikan Etik	25
5.8 Metode Kerja	25
5.8.1. Alokasi Subyek	25
5.8.2. Cara Kerja	25
5.9 Alur Penelitian	28
5.10 Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel	29
5.10.1. Identifikasi Variabel	29
5.10.2. Klasifikasi Variabel	29
5.11 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	30
5.12 Pengolaann dan Analisa Data	31
5.13 Jadwal Penelitian	32
5.14 Personalia Penelitian	32

BAB VI HASIL PENELITIAN

6.1	Karakteristik Sampel	33
6.2	Perbandingan Nilai NRS Tidak Bergerak	34
6.3	Perbandingan Nilai NRS Bergerak	34
6.4	Perbandingan Waktu Pertama Rescue Opioid dan Total Opioid Post Operasi	35
6.5	Perbandingan Kadar Beta Endorphin	35

BAB VII PEMBAHASAN

7.1	Karakteristik Sampel	37
7.2	Perbandingan NRS, Waktu Reescue Opioid Pertama dan Total Konsumsi Opioid	37
7.3	Kadar Beta Endorphin	39

BAB VIII PENUTUP

8.1	Kesimpulan	41
8.2	Saran	41
8.3	Rekomendasi	41

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1.	Tabel 1 : Rekomendasi PROSPECT pada seksio sesaria tahun 2021	10
2.	Tabel 2 : Karakteristik Sampel Penelitian dengan Variabel Penelitian	33
3.	Tabel 3 : Perbandingan NRS Tidak Bergerak Antara Kedua Kelompok	34
4.	Tabel 4 : Perbandingan NRS Bergerak antara Kedua Kelompok	35
5.	Tabel 5 : Perbandingan Kadar Beta Endorphin Berdasarkan Waktu Pengukuran	36
6.	Tabel 6 : Perbandingan Kadar Beta Endorphin pada Kedua Kelompok	36

DAFTAR GAMBAR

No. Gambar	Judul Gambar	Hal
Gambar 1	Empat Elemen Pada Proses Nyeri.....	9
Gambar 2	Perjalanan Nyeri dan Multimodal Nyeri.....	11
Gambar 3	Numeric Rating Scale.....	12
Gambar 4	Jalur Saraf Tulang Belakang Thoracolumbal.....	14
Gambar 5	Distribusi Segmental Saraf Kulit Pada Batang Anterolateral	14
Gambar 6	Identifikasi Bidang Transversa Abdominis Dengan Panduan USG.....	17

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Saat ini, prevalensi pembedahan seksio sesarea di negara berkembang semakin meningkat termasuk juga di Indonesia. Hal ini disebabkan berkurangnya angka kematian pada ibu dan bayi selama persalinan. Prosedur seksio sesarea dianjurkan dilakukan pada kondisi-kondisi yang dianggap membahayakan nyawa ibu dan bayi jika dilakukan persalinan pervaginam (persalinan normal). Walaupun persalinan melalui prosedur seksio sesarea dianggap cukup aman, namun tetap memiliki komplikasi-komplikasi yang dapat mengancam nyawa seperti pada prosedur persalinan pervaginam.¹

Pembedahan seksio sesarea dikaitkan dengan nyeri post operasi derajat sedang hingga berat pada sebagian besar wanita, yang dapat berakibat tertundanya pemulihan dan kembalinya kemampuan untuk dapat melakukan aktivitas hidup sehari-hari; merusak ikatan ibu-anak; berdampak pada kesejahteraan psikologis ibu; dan dapat mempersulit menyusui. Selain itu, tatalaksana nyeri post operasi yang tidak memadai dapat menyebabkan terjadinya hiperalgesia dan nyeri post operasi yang sifatnya persisten.²

Penatalaksanaan nyeri post operasi yang baik setelah pembedahan seksio sesarea merupakan sebuah tantangan karena harus juga mempertimbangkan perubahan fisiologis dan juga kemungkinan transmisi obat melalui air susu ibu (ASI).³ Regimen tatalaksana nyeri yang konvensional menggunakan opioid yang dapat diberikan secara sistemik dan atau neuroaxial. Pemberian opioid lebih disarankan secara neuraxial karena efektif dan aman.³ Pemberian opioid juga dapat diberikan melalui intravena ataupun epidural menggunakan alat *Patient Controlled Analgesia* (PCA). Penggunaan opioid pada umumnya memberikan penatalaksanaan nyeri yang cukup baik, namun pada dekade terakhir ini pengurangan penggunaan obat golongan opioid sistemik lebih dianjurkan karena penggunaannya memiliki efek samping seperti mual, muntah, sedatif, gatal dan juga depresi pernapasan yang dapat menyebabkan rasa tidak nyaman dan juga mempengaruhi pemulihan post operasi.^{2,3} Selain itu transmisi obat opioid melalui ASI juga merupakan salah satu hal yang menjadi pertimbangan penggunaan opioid sistemik.³ Obat-obat golongan Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS) dan paracetamol seringkali tidak cukup jika digunakan tanpa modalitas analgesia lainnya walaupun penggunaannya tetap disarankan sebagai bagian dari teknik analgesia multimodal.³ Akhir-akhir ini,

beberapa teknik baru dikembangkan untuk tatalaksana nyeri post operasi seksio sesarea seperti blok *Quadratus Lumborum* (blok QL), blok *Tranversus Abdominis Plane* (blok TAP); dan juga pendekatan nonfarmakologis.

Untuk tatalaksana nyeri yang berbasis bukti untuk penanganan nyeri yang optimal, pada tahun 2014 grup studi *Procedure Specific Postoperative Pain Management* (PROSPECT) membuat protokol pedoman yang sampai saat ini terus dikembangkan sesuai dengan relevansi klinis saat ini dan efektivitas klinis. Pedoman PROSPECT terakhir kali diterbitkan pada tahun 2020.

Berdasarkan rekomendasi studi PROSPECT pilihan utama untuk tatalaksana nyeri post operasi seksio sesarea adalah morfin intratekal. Namun, jika ada kontraindikasi terhadap penggunaan morfin intratekal, TAP blok menjadi salah satu pilihan yang dapat dilakukan.² Dari beberapa penelitian mengenai penggunaan TAP blok sebagai tatalaksana nyeri post operasi seksio sesarea, didapatkan bahwa dengan digunakannya TAP blok dapat mengurangi rasa nyeri, memperpanjang durasi analgesia, dan mengurangi penggunaan opioid 24 jam post operasi ketika digunakan sebagai salah satu modalitas teknik analgesia multimodal.^{3,4,5,6} Konsentrasi anestesi lokal yang optimal untuk TAP blok hingga saat ini masih belum memiliki pedoman yang baku. Risiko toksisitas sistemik pada TAP blok tetap harus dipertimbangkan karena anestesi lokal diinjeksikan pada bidang yang terdapat banyak pembuluh darah didalamnya sehingga penggunaan konsentrasi agen anestesi lokal yang rendah lebih disarankan, terutama jika dilakukan blok bilateral.⁷

Berdasarkan meta analisis yang dilakukan oleh Ng, dkk pada tahun 2018 yang membandingkan penggunaan anestesi lokal dosis rendah dan anestesi lokal dosis tinggi untuk TAP blok post operasi pada pasien yang menjalani seksio sesarea didapatkan bahwa penggunaan dosis rendah memberikan efek analgesia dan efek opioid *sparing* yang sama dengan penggunaan dosis tinggi sehingga dapat mengurangi efek toksisitas anestesi lokal tanpa mempengaruhi efikasi analgesianya. Pada meta analisis ini digunakan definisi dosis tinggi adalah pemberian dosis anestesi lokal setara dengan bupivacaine > 50 mg tiap sisi yang diberikan TAP blok, dan dosis rendah adalah pemberian dosis anestesi lokal setara dengan bupivacain \leq 50 mg tiap sisi. Pertimbangan batasan ini berdasarkan dosis bupivacain yang sering digunakan pada aplikasi klinis dan juga penelitian yang merepresentasikan TAP blok dengan dosis rendah yaitu 0,25% sebanyak 20 mL setiap sisi.⁸

β -endorfin adalah neuropeptida opioid endogen yang terlibat dalam respon terhadap stressor fisiologis seperti nyeri dan memiliki efek seperti morfin. Beta endorfin

bekerja dengan cara berikatan dengan reseptor opioid sehingga menginhibisi modulasi nyeri di sistem saraf perifer dan sentral. Intensitas nyeri pada saat menjalani pembedahan dan post operasi berkaitan dengan kadar β -endorfin pada plasma.^{9,10} Berdasarkan penelitian Matejec, dkk pada tahun 2003 juga didapatkan bahwa kadar β -endorfin pre dan post operasi memiliki korelasi positif dengan intensitas nyeri.¹¹ Penggunaan kadar β -endorfin dapat digunakan sebagai tolak ukur pengukuran terhadap nyeri akut dan efikasi analgetik pada pasien post operasi.¹¹

Penggunaan levobupivacain isobarik dengan konsentrasi kurang dari 0,25% untuk TAP blok pada pasien post operasi seksio sesarea belum pernah diteliti sebelumnya. Oleh karena itu, pada penelitian ini akan dibandingkan pengaruh perbedaan konsentrasi levobupivacain isobarik 0,125% dan 0,25% pada TAP blok terhadap intensitas nyeri dan kadar beta endorfin pada pasien post operasi seksio sesarea.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini:

Apakah ada pengaruh perbedaan konsentrasi levobupivacain isobarik 0,125% dan 0,25% pada TAP blok terhadap intensitas nyeri, lama kerja analgesia, kadar β -endorfin dan jumlah kebutuhan opioid 24 jam post operasi pada pasien post operasi seksio sesarea?

1.3. Hipotesis

Penelitian ini memiliki hipotesis:

Ada pengaruh perbedaan konsentrasi levobupivacain isobarik 0,125% dan 0,25% pada TAP blok terhadap intensitas nyeri, lama kerja analgesia, kadar β -endorfin dan jumlah kebutuhan opioid 24 jam post operasi pada pasien post operasi seksio sesarea.

1.4. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah:

Untuk membandingkan pengaruh perbedaan konsentrasi levobupivacain isobarik 0,125% dan 0,25% pada TAP blok terhadap intensitas nyeri dan kadar β -endorfin pada pasien post operasi seksio sesarea.

2. Tujuan Khusus

1. Intensitas nyeri jam ke 2, 4, 6, 8, 12, 24 post operasi dinilai dengan skor *Numeric Rating Scale* (NRS) antara kelompok perlakuan yaitu pasien yang diberikan *Transverse Abdominis Plane Blok* (TAP blok) dengan levobupivacain isobarik 0,125% dan kelompok kontrol yaitu pasien yang diberikan TAP blok dengan levobupivacain isobarik 0,25% post operasi seksio sesarea.
2. Lama waktu pemberian *rescue* opioid pertama post operasi antara kelompok perlakuan yaitu pasien yang diberikan TAP blok dengan levobupivacain isobarik 0,125% dan dan kelompok kontrol yaitu pasien yang diberikan TAP blok dengan levobupivacain isobarik 0,25% post operasi seksio sesarea.
3. Penilaian kadar beta endorfin sebelum dilakukan TAP blok, jam ke 8 dan 24 post operasi kelompok perlakuan yaitu pasien yang diberikan TAP blok dengan levobupivacain isobarik 0,125% dan kelompok kontrol yaitu pasien yang diberikan TAP blok dengan levobupivacain isobarik 0,25% post operasi seksio sesarea.
4. Menghitung jumlah kebutuhan opioid 24 jam post operasi antara kelompok perlakuan yaitu pasien yang diberikan TAP blok dengan levobupivacain isobarik 0,125% dan kelompok kontrol yaitu pasien yang diberikan TAP blok dengan levobupivacain isobarik 0,25% post operasi seksio sesarea.

1.5. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Umum

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan atau sumber rujukan dalam penelitian lanjutan mengenai efektivitas penggunaan levobupivacain isobarik 0,125% dan 0,25% pada TAP blok sebagai salah satu modalitas *multimodal analgesia* pada pasien post operasi seksio sesarea.

2. Manfaat Praktis

Kegunaan praktis dari penelitian ini jika terbukti bermakna, maka penggunaan levobupivacain isobarik 0,125% dan 0,25% pada TAP blok dapat digunakan salah satu pilihan modalitas *multimodal analgesia* pada pasien post operasi seksio sesarea.

3. Manfaat Akademis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan terutama ilmu anestesi dan sebagai acuan dalam proses pendidikan.

4. Manfaat Pelayanan Masyarakat

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

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Seksio sesarea

Seksio sesarea didefinisikan sebagai lahirnya janin melalui insisi dinding abdomen (laparotomi) dan dinding uterus (histerektomi).¹² Komponen nyeri somatik menjadi komponen yang signifikan pada nyeri post operasi seksio sesarea. Nyeri somatik tersebut disebabkan oleh insisi pembedahan pada dinding anterior abdomen. Komponen nyeri somatik dihasilkan oleh serabut saraf afferen derivasi dari saraf T6-L1 yang secara anatomis berada pada bidang fascia diantara otot transversus abdominis dan otot internal *oblique*. Komponen nyeri visceral pada nyeri post operasi seksio sesarea tidak terlalu berperan signifikan karena frekuensi kontraksi uterus yang menurun secara bertahap post operasi.²

2.2. Nyeri Post operasi

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.¹³ Nyeri memiliki 2 komponen utama, yaitu komponen emosional (psikologis) dan sensorik (fisik). Nyeri merupakan pengalaman sensoris yang bersifat multidimensional yang dapat dinilai dari berbagai sisi. Nyeri dapat dinilai berdasarkan intensitas (ringan, sedang dan berat), kualitas (tumpul, tajam, terbakar, dll), waktu dan lamanya berlangsung (transien, intermiten, persisten), dan penyebaran (superficial atau dalam, terlokalisir atau difus).¹⁴

Nyeri post operasi merupakan bagian penting yang harus diperhatikan karena dapat mempengaruhi berbagai hal dalam perawatan pasien. Penanganan nyeri yang tidak adekuat dapat menyebabkan terjadinya efek-efek fisiologis yang akan mempengaruhi morbiditas dan mortalitas, lamanya penyembuhan, lama rawat di

rumah sakit, trauma yang mendalam bagi pasien yang mengalaminya dan juga dapat menyebabkan terjadinya nyeri yang bersifat kronis yang akan bertahan dalam waktu yang lama. Oleh karena itu, penanganan nyeri yang adekuat sangatlah penting.¹⁴

2.2.2. Patofisiologi Nyeri Post operasi

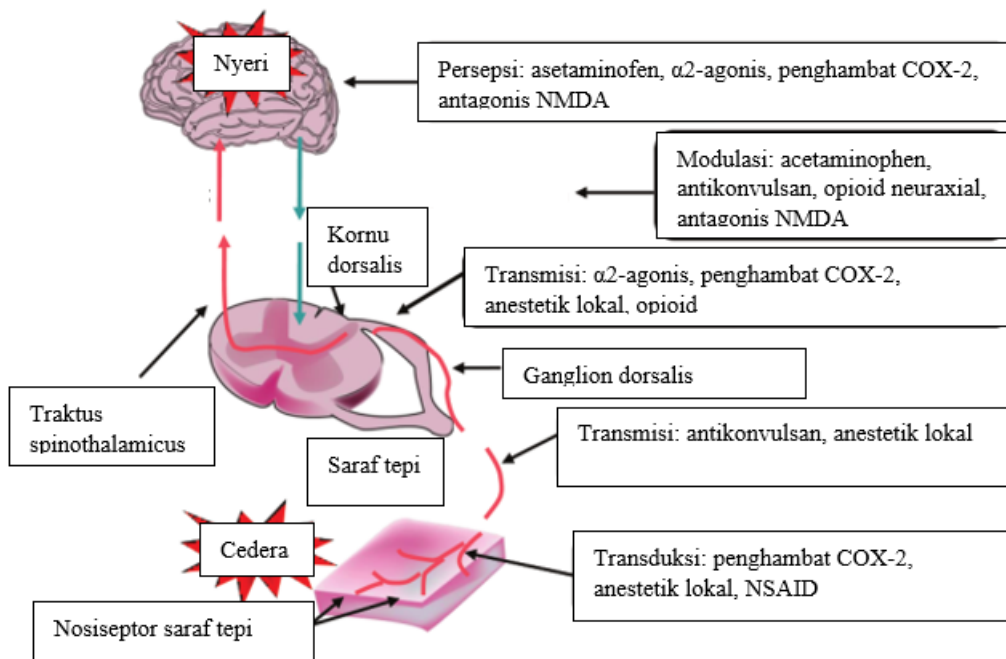
Pembedahan merupakan suatu peristiwa yang bersifat bifasik terhadap tubuh yang berimplikasi pada pengelolaan nyeri. Pertama, selama operasi berlangsung, terjadi kerusakan jaringan tubuh yang menghasilkan suatu stimulus noksius. Kedua, terjadi respon inflamasi pada jaringan tersebut post operasi yang bertanggung jawab terhadap munculnya stimulus noksius. Segera setelah terjadi kerusakan jaringan, ujung saraf sensorik seketika terpapar oleh sejumlah produk kerusakan sel dan mediator inflamasi yang memicu aktivitas nosiseptif. *Inflammatory soup* ini mencakup prostaglandin (PG), serotonin, histamin, bradikinin, purin, sitokin, *eicosanoid*, dan neuropeptida yang bekerja pada reseptor spesifik pada saraf sensorik dan juga memiliki interaksi yang penting. Kedua proses yang terjadi ini, selama masa pembedahan dan post operasi akan mengakibatkan sensitisasi susunan saraf sensorik. Pada tingkat perifer, terjadi penurunan nilai ambang reseptor nyeri (nosiseptor), sedangkan pada tingkat sentral terjadi peningkatan eksitabilitas neuron spinal yang terlihat dalam transmisi nyeri. Akibat perubahan sensitisasi ini, nyeri post operasi ditandai dengan gejala *hiperalgesia* (suatu stimulus noksius lemah yang normal menyebabkan nyeri, kini dirasakan sangat nyeri), *allodinia* (suatu stimulus lemah yang normal tidak menyebabkan nyeri, kini terasa nyeri) dan *prolonged pain* (nyeri menetap walaupun stimulus sudah dihentikan).^{15,16}

Ada empat proses yang harus dilalui dalam proses nyeri yaitu:^{17,18,19}

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

sensitisasi, peningkatan aktivitas nosiseptor dan perubahan aktivitas kanal ion dan reseptor membran. Proses transduksi ini dapat dihambat oleh OAINS dan gabapentin.

2. Proses transmisi, merupakan penyaluran isyarat listrik yang terjadi pada proses transduksi melalui serabut A δ bermielin dan serabut C tak bermielin melalui *sodium channels* (NaCh) dan *voltage gated calcium channels* (VDCC) and *potassium channels* dari neuron perifer ke dorsal root ganglion dan dorsal horn di medula spinalis. Proses ini dapat dihambat oleh obat anestesi lokal.
3. Proses modulasi adalah proses amplifikasi sinyal neural terkait nyeri. Proses ini terutama terjadi di kornu dorsalis medula spinalis, dan mungkin juga terjadi di tingkat lainnya. Serangkaian reseptor opioid seperti mu, kappa, dan delta dapat ditemukan di kornu dorsalis. Modulasi adalah sistim penghambatan terhadap sinyal nyeri yang sampai di otak. Penghambatan yang dimaksudkan disini adalah “*descending inhibitory pathway*”. Ada beberapa mekanisme yang berperan pada sistim modulasi, salah satu mekanisme tersebut adalah “*endogenous pain modulation system*”. Penghambatan disini diperankan oleh opioid endogen. Opioid tersebut antara lain: endorfine, enkephalin dan dynorphin yang bekerja pada reseptor opioid yang ada di medula spinalis (dorsal horn) dan menghasilkan inhibisi presinaps. Kedua adalah sistim inhibisi segmental yang ditandai adanya inhibisi lokal yang dilakukan oleh GABA dan glisin. Pada proses ini opioid memegang peranan penting dalam penanganan nyeri post operasi.
4. Persepsi, hasil akhir dari interaksi yang kompleks dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang di transmisikan ke otak melalui 2 *ascending pathways* (spinothalamic, dari lamina V ke kortex, dan parabrachial, dari lamina I ke area hypothalamic) dan *descending pathways* (dari otak melalui area peri-aqueductal grey (PAG) dan rostro-ventral medulla (RVM)) yang pada akhirnya menghasilkan suatu proses subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri.



Gambar 1. Empat elemen proses terjadinya nyeri.¹⁷ (Dikutip dari Sullivan D, Lyons M, Montgomery R, et al. Exploring Opioid-Sparing Multimodal Analgesia Options in Trauma: A Nursing Perspective. *Journal of Trauma Nursing* 2016; 23: 361–375.)

2.2.3. Tatalaksana Nyeri Post operasi Seksio sesarea

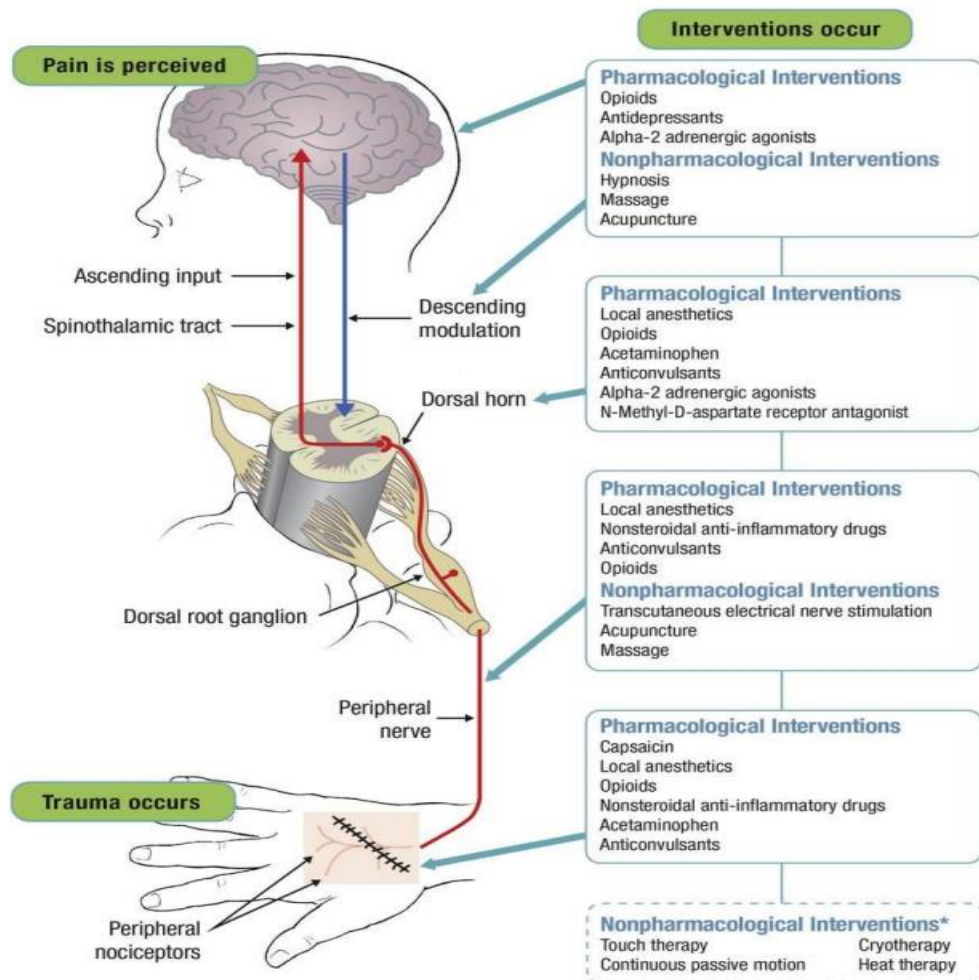
Tatalaksana nyeri akut post operasi saat ini mulai mengalami perubahan paradigma dari penggunaan analgesic step ladder *World Health Organization* (WHO) beralih menjadi penggunaan teknik *Procedure Specific Post-operative Pain Management* (PROSPECT). Hal ini dikarenakan WHO analgetic step ladder dikembangkan terutama untuk pasien dengan nyeri kanker yang sifatnya cenderung akan menjadi semakin berat seiring dengan waktu. Tatalaksana WHO analgetic step ladder dianggap tidak relevan dengan sifat nyeri akut post operasi yang sifatnya cenderung akan semakin berkurang seiring dengan waktu.²⁰

Rekomendasi PROSPECT untuk pembedahan seksio sesarea pada tahun 2021 terbagi menjadi 3 bagian intervensi yang dimulai dari preoperasi, intraoperasi dan post operasi dengan prinsip multimodal analgesia.²

Tabel 1. Rekomendasi PROSPECT pada seksio sesarea tahun 2021²

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

Multimodal analgesia adalah penggunaan lebih dari satu macam obat analgetik yang memiliki mekanisme yang berbeda guna mendapatkan efek aditif dan sinergis dalam upaya menurunkan efek samping yang berhubungan dengan penggunaan opioid daripada digunakan sebagai monoterapi. Konsepnya adalah dengan menggunakan obat-obat analgetik secara multiple yang memiliki cara kerja yang berbeda-beda.^{21,22} Analgesia multimodal merupakan suatu pilihan yang dimungkinkan dengan penggunaan parasetamol dan obat antiinflamasi non steroid (OAINS) sebagai kombinasi dengan opioid atau anestesi lokal untuk menurunkan tingkat intensitas nyeri pada pasien-pasien yang mengalami nyeri post operasi ditingkat sedang sampai berat.



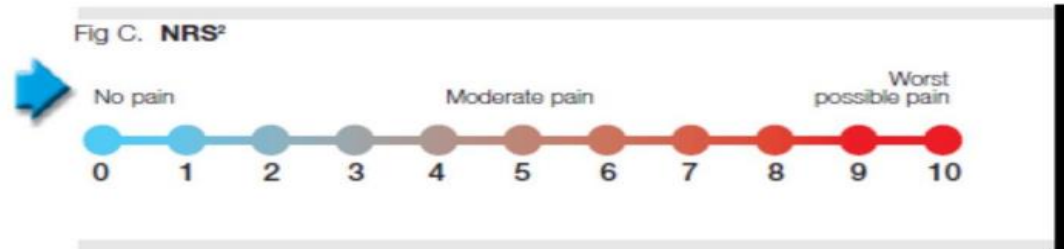
Gambar 2. Perjalanan nyeri dan multimodal analgesia²². (Dikutip dari Vanderah TW. Pathophysiology of pain. Med Clin N Am 2007; 91 : 1-12)

2.2.4. Penilaian Nyeri^{23,24}

Nyeri merupakan masalah yang sangat subjektif yang dipengaruhi oleh psikologis, kebudayaan dan hal-hal lainnya. Karena itu mengukur intensitas nyeri merupakan masalah yang relatif sulit. Pengukuran kualitas nyeri menolong dalam hal terapi yang diberikan dan penilaian efektivitas pengobatan. Definisi nyeri yang jelas sangat dibutuhkan karena nyeri memberikan gambaran kerusakan jaringan atau kerusakan organ atau reaksi emosional. Ada beberapa macam metode yang umumnya digunakan untuk menilai intensitas nyeri namun yang paling sering digunakan dalam praktek sehari-hari ialah *Numeric Rating Scale* (NRS).

Penilaian nyeri dengan metode *Numeric Rating Scale* (NRS) ini menggunakan angka-angka dengan bantuan kata-kata untuk menggambarkan range dari intensitas nyeri yang dirasakan. Umumnya pasien menggambarkan nyeri dari

0-10, 0-20, atau dari 1-100. “0” menggambarkan tidak ada nyeri sedangkan “10,20,100” menggambarkan nyeri yang hebat. Metode ini dapat diaplikasikan secara verbal maupun melalui tulisan, sangat mudah dimengerti dan mudah dilaksanakan.



Gambar 3. Numeric Rating Scale.²³ (Dikutip dari Filligim RB. Pain measurement in humans. In : Holcroft A, Jaggat S, editors. Core topics in pain. Cambridge University New York:IASP Press ; 2001. p.71-7)

2.3. Transversus Abdominis Plane Block (TAP blok)

Blok pada bidang transversus abdominis (transversus abdominis plane / TAP) merupakan teknik anestesi regional baru yang berkembang dengan sangat cepat. Teknik anestesi ini dilakukan dengan injeksi lokal anestesi secara bolus dengan dosis besar tunggal pada bidang transversus abdominis, yaitu sebuah ruang anatomis antara otot obliquus internus dengan otot transversus abdominis. Teknik ini dapat memberikan analgesia pada saat setelah dilakukannya operasi abdomen. TAP Blok dapat menurunkan nyeri yang disebabkan oleh prosedur operasi pada abdomen bagian bawah secara signifikan, terlepas apakah teknik ini digunakan sebagai anestesi primer maupun pada manajemen nyeri setelah anestesi umum atau spinal.²⁵

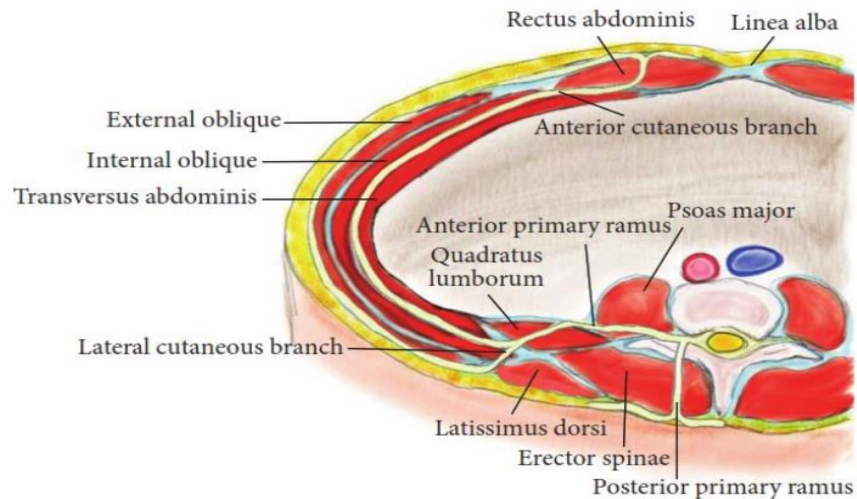
Teknik anestesi ini dapat dilakukan dengan penggunaan landmark hingga dengan bantuan ultrasound (USG). Berbekal dari pengetahuan mengenai keuntungan dan keterbatasannya, teknik anestesi regional baru yang menjanjikan ini dapat digunakan secara sukses pada analgesia baik intra maupun post operasi pada prosedur operasi abdomen.

TAP blok dilakukan dengan cara menginjeksikan larutan anestesi lokal ke dalam bidang antara otot oblique internal dan otot transversus abdominis. Karena saraf thoracolumbal yang berasal dari akar saraf vertebra T6 hingga L1 masuk ke bidang ini dan

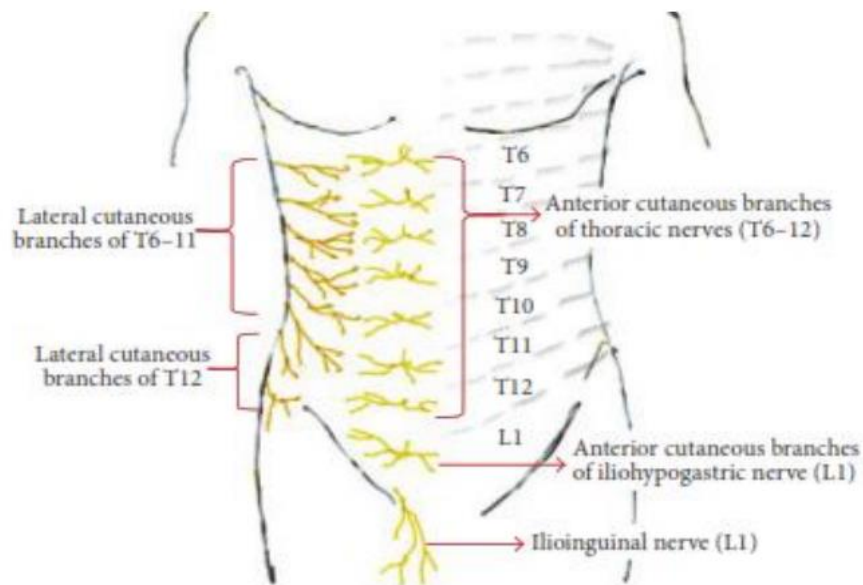
menginervasi saraf sensorik dinding perut anterolateral, penyebaran anestesi lokal di bidang ini dapat memblokir saraf aferen dan memberikan analgesia ke dinding perut anterolateral.²⁶ Dengan kemajuan teknologi USG, TAP blok secara teknis lebih mudah dan lebih aman untuk dilakukan. Dalam dekade terakhir, telah banyak bukti yang mendukung efektivitas TAP Blok untuk berbagai operasi abdomen, seperti operasi seksio sesarea, histerektomi, kolesistektomi, kolektomi, prostatektomi, dan repair hernia. Meskipun efek analgesiknya hanya mencakup nyeri somatik dengan durasi yang singkat, TAP Blok dengan suntikan tunggal memberikan peran yang penting dalam analgesia multimodal.^{25,26}

2.3.1. Anatomi TAP blok

Saraf torakolumbalis mempersarafi kulit dari dinding abdomen. Terbagi menjadi ramus primer anterior dan ramus primer posterior segera setelah keluar dari foramen intervertebralis. Ramus posterior bergerak mundur, sedangkan ramus anterior bercabang menjadi saraf kulit lateral dan anterior. Dinding abdomen anterolateral terutama dipersarafi oleh rami anterior saraf tulang belakang thoracolumbal (T6-L1), yang menjadi interkostal (T6-T11), subkostal (T12), dan saraf ilioinguinal / iliohypogastric (L1). Cabang-cabang ini selanjutnya berhubungan di beberapa lokasi, termasuk cabang besar di dinding abdomen anterolateral (pleksus TAP interkostal) dan pleksus yang berjalan dengan arteri sirkumfleksi iliaka dalam (pleksus TAP bawah) dan arteri epigastrik inferior yang dalam (rektus selubung pleksus). Karena saraf segmental ini menyatu tepat di atas otot transversus abdominis, penyebaran anestesi lokal subfasia dapat memberikan analgesia dinding perut.²⁷



Gambar 6. Jalur saraf tulang belakang thoracolumbar (T12). (Dikutip dari Tsai HC, Yoshida T, Chuang TY, Yang SF, Chang CC, Yao HY, Tai YT, Lin JA, Chen KY. Transversus abdominis plane blok: an updated review of anatomy and techniques. BioMed Research International 2017; vol. 2017, Article ID 8284363, 12 pages)



Gambar 7. Distribusi segmental saraf kulit pada batang anterolateral. (Dikutip dari Tsai HC, Yoshida T, Chuang TY, Yang SF, Chang CC, Yao HY, Tai YT, Lin JA, Chen KY. Transversus abdominis plane blok: an updated review of anatomy and techniques. BioMed Research International 2017; vol. 2017, Article ID 8284363, 12 pages)

Karena cabang lateral kutaneus meninggalkan TAP posterior ke garis midaxillary, injeksi posterior anestesi lokal disarankan jika diperlukan analgesia untuk dinding perut anterior dan lateral. Namun, sebagian besar cabang lateral

kutaneus muncul sebelum saraf utama memasuki TAP, dan hanya T11 dan T12 yang memiliki perjalanan singkat di dalam atau melalui TAP. Untuk blok cabang lateral kutaneus, TAP blok hanya dapat memblokir cabang lateral kutaneus T11 dan T12 bahkan dengan injeksi yang lebih posterior. Berdasarkan distribusi cabang T9-T12, pendekatan lateral yang dilakukan pada garis midaxillary antara batas kosta dan krista iliaka dapat memberikan analgesia periumbilikal dan infraumbilikal, sedangkan pendekatan posterior yang dilakukan posterior ke garis midaxillary memiliki potensi untuk menyediakan beberapa tingkat analgesia dinding abdomen lateral. Penyebaran paravertebral dari T5 ke L1 telah dilaporkan hanya dengan TAP blok posterior. Cabang L1, yang menjadi saraf ilioinguinal dan iliohypogastrik, melewati TAP dekat bagian anterior krista iliaka. Dengan demikian, TAP Blok pada level ini mirip dengan blok saraf ilioinguinal dan iliohypogastric.²⁷

Penyebaran injeksi di bidang transversus abdominis mungkin dipengaruhi oleh variasi anatomi, volume yang disuntikkan, dan pilihan pendekatan. Untuk mencapai kualitas analgesia terbaik tanpa meningkatkan volume dan toksisitas sistemik terkait, penting untuk memilih metode yang paling tepat dengan mempertimbangkan distribusi saraf segmental.

2.3.2. Dosis dan Konsentrasi Anestesi Lokal pada TAP Blok

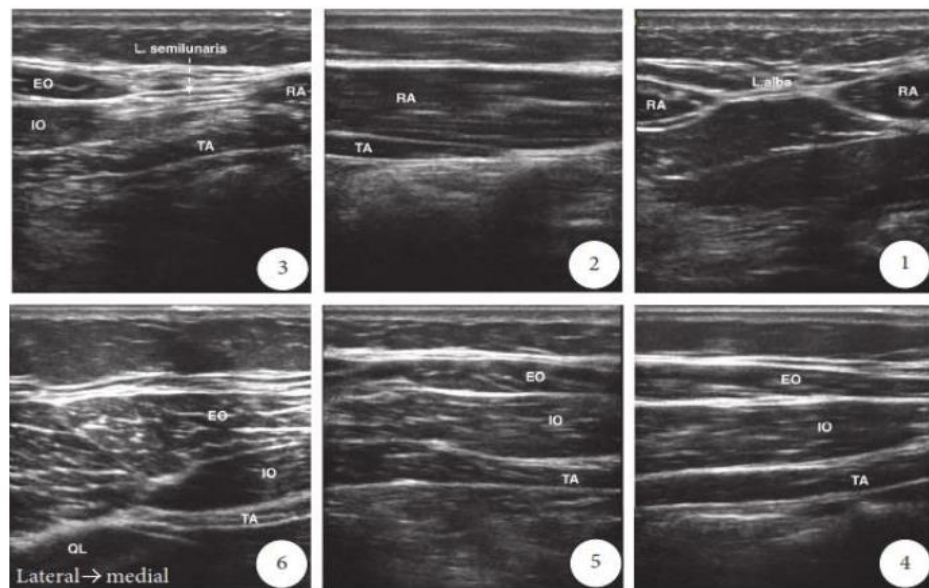
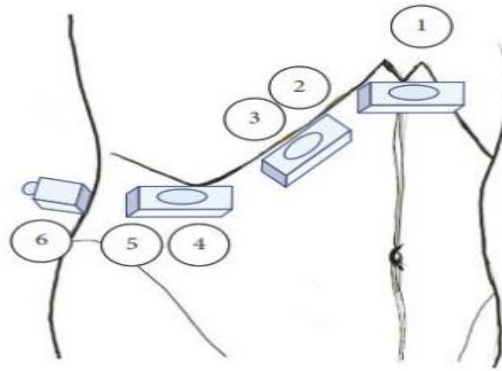
TAP blok membutuhkan volume anestesi lokal yang besar untuk mendapatkan blok yang sukses. Keberhasilan blok saraf pada bidang plana tergantung pada penyebaran agen anestesi lokal pada bidang plana dan dapat dikatakan sebagai volume dependen.²⁶ Untuk melakukan TAP blok, direkomendasikan volume minimal 15 – 30 mL.²⁶

Namun konsentrasi anestesi lokal yang optimal yang digunakan untuk TAP blok hingga saat ini masih belum memiliki pedoman yang baku. Risiko toksisitas sistemik pada TAP blok tetap harus dipertimbangkan karena anestesi lokal diinjeksikan pada bidang yang terdapat banyak pembuluh darah didalamnya sehingga penggunaan konsentrasi agen anestesi lokal yang rendah lebih disarankan, terutama jika dilakukan blok bilateral.⁷

2.3.3. Teknik TAP Blok dengan Panduan USG

Untuk melakukan TAP blok dengan panduan USG, identifikasi bidang transversus abdominis adalah prioritas. Langkah-langkah pemindaian sebagai berikut:²⁷

- (1) Letakkan transduser secara melintang tepat di bawah proses xiphoid dan cari pasangan otot rectus abdominis dan linea alba.
- (2) Putar transduser miring dan bergerak ke samping, sejajar dengan margin kosta. Pada tingkat ini, TAP adalah bidang antara otot rectus abdominis dan transversus abdominis, atau TAP tidak ada di sini karena transversus abdominis berakhir di ujung lateral rectus abdominis pada beberapa pasien.
- (3) Pindahkan transduser sepanjang batas kosta lebih lateral sampai aponeurosis dari linea semilunaris, yang lateral ke otot rektus abdominis muncul. Otot oblikus internal dan oblikus eksternal berada lateral ke linea semilunaris. Kita dapat mulai mengidentifikasi tiga lapisan otot: transversus abdominis, oblikus internal, dan oblikus eksternal (dari dalam ke superfisial). TAP adalah terletak tepat di atas otot transversus abdominis.
- (4) Pindahkan transduser lebih lateral ke garis midaxillaris, dan pindai ke atas dan ke bawah antara margin kosta dan krista iliaka. Biasanya, tiga lapisan otot dapat dilihat. TAP adalah bidang diantara otot oblikus internal dan transversus abdominis.
- (5) Jika transduser ditempatkan di posterior, akan ditemukan otot oblikus internal dan transversus abdominis berangsur-angsur menjadi aponeurosis yang umum, juga disebut fascia torakolumbalis, yang terhubung ke batas lateral otot quadratus lumborum. TAP adalah bidang antara otot oblikus interna dan transversus abdominis dan berlanjut dengan aponeurosis.



Gambar 7. Identifikasi bidang transversus abdominis dengan panduan USG. (RA: rektus abdominis; EO: oblikus eksternal; IO: oblikus interna; TA: transversus abdominis; QL: quadratus lumborum) (Dikutip dari Tsai HC, Yoshida T, Chuang TY, Yang SF, Chang CC, Yao HY, Tai YT, Lin JA, Chen KY. Transversus abdominis plane blok: an updated review of anatomy and techniques. BioMed Research International 2017; vol. 2017, Article ID 8284363, 12 pages)

2.4. Levobupivacain^{28,29}

Levobupivacain adalah obat anestesi lokal golongan amida yang memiliki potensi yang tinggi, dengan onset yang lambat dan memiliki durasi kerja yang panjang. Durasi kerja levobupivacain sekitar 240-480 menit. Levobupivacain adalah S-enantiomer bupivacain. Secara khusus, enansiomer levobupivacain spesifik bermanfaat karena menunjukkan lebih sedikit vasodilatasi dan memiliki aksi yang lebih besar dibandingkan

dengan bupivacaine. Levobupivacain diindikasikan untuk anestesi lokal termasuk infiltrasi, blok saraf, anestesi oftalmik, epidural dan intratekal pada orang dewasa; dan analgesia infiltrasi pada anak-anak. Ketika diberikan dengan tepat, terjadinya efek samping sangat minimal. Secara umum, sebagian besar efek samping potensial sebagian besar terkait dengan metode pemberian yang tidak tepat yang dapat menyebabkan paparan sistemik dan / atau toksisitas yang terkait dengan paparan yang berlebihan terhadap anestesi. Apapun, reaksi alergi juga dapat terjadi walaupun jarang.

2.4.1. Mekanisme Kerja

Levobupivacain menghambat pembentukan dan konduksi impuls saraf, dengan meningkatkan ambang untuk eksitasi listrik di saraf, dengan memperlambat penyebaran impuls saraf, dan dengan mengurangi laju kenaikan potensial aksi. 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, yang mencegah depolarisasi.

2.4.2. Absorpsi

Konsentrasi levobupivacain dalam plasma setelah pemberian terapi tergantung pada dosis dan juga pada rute pemberian, karena absorpsi dari tempat pemberian dipengaruhi oleh vaskularisasi jaringan. Kadar puncak dalam darah tercapai sekitar 30 menit setelah pemberian epidural, dan dosis hingga 150 mg menghasilkan rata-rata kadar Cmax hingga 1,2 µg / mL.

2.4.3. Metabolisme

Levobupivacain dimetabolisme secara luas. Studi in vitro menggunakan levobupivacain menunjukkan bahwa isoform CYP3A4 dan isoform CYP1A2 memediasi metabolisme levobupivacain menjadi desbutyl levobupivacain dan levobupivacain 3-hidroksi. Pada Studi In vivo, levobupivacain 3-hidroksi mengalami transformasi lebih lanjut menjadi konjugat glukuronida dan sulfat. Inversi metabolik levobupivacain menjadi R (+) - bupivacaine tidak terbukti baik in vitro dan in vivo.

2.4.4. Rute eliminasi

Setelah pemberian intravena, pemulihan levobupivacain dosis radiolabelled pada dasarnya kuantitatif dengan total rata-rata sekitar 95% pulih dalam urin dan feses dalam 48 jam. Dari 95% ini, sekitar 71% ada dalam urin sementara 24% ada dalam tinja.

2.5. β -Endorfin

β -endorfin adalah neuropeptida opioid endogen yang terlibat dalam respon terhadap stressor fisiologis seperti nyeri dan memiliki efek seperti morfin. β -endorfin disintesis dan disimpan di kelenjar hipofisis anterior. Protein prekursor β -endorfin adalah proopiomelanocortin (POMC).⁹ Berdasarkan penelitian yang terbaru, ditemukan bahwa sel-sel imun tubuh juga dapat mensintesis β -endorfin karena sel-sel imun tubuh seperti limfosit T, limfosit B, monosit dan makrofag memiliki mRNA yang dapat mentranskripsi protein prekursor POMC. Pada sel-sel imun tubuh ditemukan mengandung endorfin pada saat terjadi inflamasi.^{9,30} Kelenjar hipofisis mensintesis POMC sebagai respon dari hipotalamus yang akan menghasilkan *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH) ketika terjadi stressor fisiologis seperti nyeri.^{9,31}

Pada saat terjadi stress pembedahan ataupun nyeri post operatif, β -endorfin akan dilepaskan ke dalam sirkulasi dan akan mengalami peningkatan jika dibandingkan dengan kadar basal. β -endorfin memiliki 2 mekanisme dalam modulasi yaitu di perifer dan sentral. Di perifer, β -endorfin bekerja dengan cara berikatan dengan reseptor opioid sehingga menghambat modulasi nyeri di sistem saraf perifer dengan berikatan dengan reseptor mu opioid di saraf terminal pre dan postsinaptik. Berikatannya β -endorfin pada reseptor opioid akan mengaktifkan inhibisi pembentukan tachykinin dan substansi P yang merupakan neurotransmitter yang berperan penting pada proses transmisi nyeri. Reseptor mu opioid terdapat pada seluruh sistem saraf perifer. Reseptor mu opioid terdapat pada terminal sentral dari neuron afferen primer, saraf sensoris perifer, dan dorsal root ganglia.^{9,32}

Pada sistem saraf pusat, β -endorfin juga bekerja dengan berikatan dengan reseptor mu, namun hanya bekerja di saraf terminal presinaptik. Pada sistem saraf pusat, β -endorfin menghambat pelepasan *Gamma Aminobutyric Acid* (GABA) yaitu neurotransmitter inhibitorik yang menyebabkan dilepaskannya dopamine di sistem saraf pusat. Dopamin dikaitkan dengan

kepuasan sehingga efek β -endorfin pada sistem saraf pusat berperan pada descending pathway.^{9,32}

Intensitas nyeri pada saat menjalani pembedahan dan post operasi berkaitan dengan kadar endorfin pada plasma.^{9,10} Peningkatan kadar β -endorfin yang terkait dengan stress intraoperatif dan nyeri post operasi dapat diinhibisi secara efektif dengan regional anestesi spinal dengan menggunakan agen anestesi lokal.^{11,33} Kadar β -endorfin juga dapat diturunkan dengan pemberian opioid sistemik walaupun tidak seefektif anestesi spinal. Berdasarkan penelitian Matejec, dkk pada tahun 2003 juga didapatkan bahwa kadar endorfin pre dan post operasi memiliki korelasi positif terhadap intensitas nyeri.¹¹ Penggunaan kadar β -endorfin dapat digunakan sebagai tolak ukur pengukuran terhadap nyeri akut dan efikasi analgetik pada pasien post operasi.¹⁰

BAB III

KERANGKA TEORI

