

**PERBANDINGAN KADAR CD4+ PADA PASIEN MASTEKTOMI
RADIKAL MODIFIKASI YANG MENDAPATKAN
OKSIKODON DAN FENTANIL**

***COMPARISON CD4+ CONCENTRATION ON RADICAL
MODIFIED MASTECTOMY PATIENTS GIVEN OXYCODONE
OR FENTANYL***

SATRIA HARRY DHARMAWAN R



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2020



Optimization Software:
www.balesio.com

**PERBANDINGAN KADAR CD4+ PADA PASIEN MASTEKTOMI
RADIKAL MODIFIKASI YANG MENDAPATKAN
OKSIKODON DAN FENTANIL**

KARYA AKHIR

**SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK MENCAPAI GELAR
DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)**

PROGRAM STUDI

ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF

DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH

SATRIA HARRY DHARMAWAN R

KEPADA

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2020



KARYA AKHIR

PERBANDINGAN KADAR CD4+ PADA PASIEN MASTEKTOMI RADIKAL MODIFIKASI YANG MENDAPATKAN OKSIKODON DAN FENTANIL

Disusun dan diajukan oleh :

SATRIA HARRY DHARMAWAN R

Nomor Pokok : C113215107

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir

Pada tanggal 30 April 2020

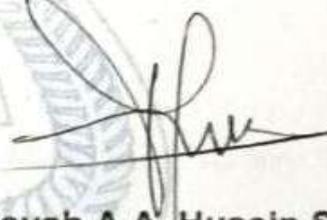
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :

Komisi Penasihat,



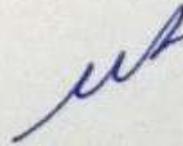
dr. Nur Surya Wirawan, Sp.An-KMN, FIPM
Pembimbing Utama



dr. Alamsyah A A. Husein, Sp.An-KMN
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

a.n. Dekan,
Wakil Dekan Bid. Akademik,
Riset dan Inovasi



dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19671103 199802 1 001

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

YANG BERTANDA TANGAN DIBAWAH INI:

NAMA : Satria Harry Dharmawan R

NOMOR POKOK : C113215107

PROGRAM STUDI : ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, dan bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 10 Mei 2020

Yang menyatakan

Satria Harry Dharmawan R



PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas selesainya karya akhir ini. Penulisan karya akhir ini merupakan persyaratan dalam rangka menyelesaikan pendidikan dokter spesialis I ilmu anestesi, perawatan intensif, dan manajemen nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini tidak akan terlaksana tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis dengan tulus mengucapkan terimakasih kepada :

1. Dr. Nur Surya Wirawan, M.Kes, Sp.An-KMN,FIPM sebagai pembimbing I dan Dr. Alamsyah A A. Husein, Sp.An-KMN sebagai pembimbing II yang telah memberikan masukan dan arahan sehingga penyusunan karya akhir ini sejak proposal hingga karya akhir ini selesai, dapat berjalan dengan baik.
2. Prof. DR. Dr. Muh Ramli Ahmad, Sp.An-KAP-KMN sebagai Ketua Bagian Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
3. DR.Dr. Hisbullah, Sp.An-KIC-KAKV sebagai Ketua Program Studi Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

seluruh staf pengajar Bagian Ilmu Anestesi, Perawatan Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah membimbing dan mengarahkan kami selama menjalani



pendidikan

5. Rekan rekan PPDS-1 Ilmu Anestesi atas bantuan, dukungan dan kerjasamanya
6. Kepada keluarga saya, Ayah, ibu, adik dan Fradita tercinta yang telah memberikan dukungan, kesabaran dan doa, selama penulis menjalani pendidikan sampai karya akhir ini dapat selesai.

Akhirnya, penulis berharap semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi ilmu dan pengetahuan. Tak lupa penulis mohon maaf bila ada hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan karya akhir ini, karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 10 Mei 2020

Dr. Satria Harry Dharmawan R



ABSTRAK

SATRIA HARRY DHARMAWAN. *Perbandingan Kadar CD4+ pada Pasien Mastectomy Radikal Modifikasi yang Mendapatkan Oksikodon dan fentiniil (dibimbing oleh Nur Surya Wirawan dan A.A. Husain).*

Penelitian ini bertujuan mengetahui efek penurunan system imun pada pasien yang mendapatkan fentiniil dan oksikodon.

Penelitian ini menggunakan uji prospektif dengan desai acak tersamar ganda. Sampel terdiri atas dua kelompok, Kelompok F menerima fentiniil 2mcg/kgBB/jam/itravena untuk induksi 1 mcg/kgBB/jam/intavena untuk rumatan dan 0,5 mcg/kgBB/jam/intervana untuk analgetik paska MRM. Kelompok O menerima oksikodon 0,75mg/kgBB/intravena untuk induksi, 0,01 mg/kgBB/jam/intavena untuk rumatan dan 0,01 mcg/kgBB/jam/intravena untuk analgetik paska MRM dengan sampel masing-masing kelompk 15 orang. Analisis data menggunakan uji statistic Mann-Whitney test dan Wilcoxon Signed Rank test.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi CD4+ tampak lebih tinggi pada kelompok oksidon dan tetap tidak berbeda bermakna secara statistik ($p>0,05$). Perubahan CD4 berdasarkan waktu didapatkan penurunan rerata pada tiap kelompok. Kecuali, pada kelompok oksikodon tampak peningkatan tidak bermakna ($p>0,05$), kelompok fentanyl, penurunan tampak perbedaan yang bermakna ($p<0,05$).

Kata kunci: oksikodon, fenyntanyl, CD4+, Mastectomy.



Optimization Software:
www.balesio.com

ABSTRACT

SATRIA HARRY DHARMAWAN R. *Comparison CD4+ Concentration on Radical Modified Mastectomy Patients Given Oxycodone or Fentanyl (Supervised by Nur Surya Wirowan and A.A. Husain)*

The purpose of this study is to determine the effect of immune system decline in patients receiving fentanyl and oxycodone.

This research used Prospective experiment trial research using a double-blind random design. The samples consisted of two groups that was group F received 2 mcg/kg / intravenous fentanyl for introduction, 1 mcg/kg/hour/intravenous for maintenance and 0.5 mcg/kg/hour/intravenous for post-MRM analgesics. Group O received 0.075 mg/kg/intravenous oxycodone for induction, 0.01 mg/kg/hour/intravenous for maintenance and 0.01 mcg/kg/hour/intravenous for post-MRM analgesics with a sample of 15 groups each. Data analysis used the Man-Whitney test and the Wilcoxon Signed Rank test.

The results show that we find CD4+ concentration is higher in the oxycodone Group but is not statically significant ($p > 0.05$). CO4 cell changes based on time revealed a mean decrease in each group. Except in the oxycodone group, the increase is not significant ($p > 0.05$), fentanyl group CO4+ concentration significantly decrease ($p < 0.05$).



DAFTAR ISI

HALAMAN PENGAJUAN	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iii
PRAKATA	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Penelitian	1
B. Rumusan Masalah.....	5
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Hipotesis Penelitian	6
E. Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Oksikodon.....	7
B. Fentanil.....	8
1. Farmakologi	8
2. Mekanisme kerja opioid.....	9
C. Respon Imun	11



	D. Pengaruh Opioid Terhadap Sistem Imun	12
	E. Nyeri Pascabedah	16
BAB III	KERANGKA TEORI.....	24
BAB IV	KERANGKA KONSEP	25
BAB V	METODOLOGI PENELITIAN.....	26
	A. Desain Penelitian.....	26
	B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	26
	C. Populasi.....	26
	D. Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel	26
	E. Perkiraan Besaran Sampel.....	26
	F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	27
	G. Ijin Penelitian dan Rekomendasi Persetujuan Etik	28
	H. Metode Kerja	29
	I. Alur Penelitian	31
	J. Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel.....	32
	K. Definisi Operasional	33
	L. Kriteria Objektif.....	34
	M. Pengolahan dan Analisa Data	35
	N. Jadwal Penelitian	35
	O. Personalia Penelitian	36
BAB VI	HASIL PENELITIAN	37
	A. Karakteristik Sampel.....	37
	B. Perbandingan Kadar CD4.....	38
BAB VII	PEMBAHASAN.....	42
	A. Karakteristik Sampel.....	42
	B. Kadar CD4.....	43
	C. Perbandingan kadar Glukosa	54



BAB VIII KESIMPULAN DAN SARAN	46
A. Kesimpulan.....	46
B. Saran.....	46
DAFTAR PUSTAKA.....	47
LAMPIRAN	51



DAFTAR TABEL

Tabel 1	Dosis dan jalur pemberian oksikodon.....	7
Tabel 2	Macam-macam jenis opioid	9
Tabel 3	Distribusi sampel berdasarkan rata-rata umur dan IMT..	37
Tabel 4	Karakteristik sampel berdasarkan sebaran ASA PS.....	38
Tabel 5	Perbandingan CD4+ menurut Kelompok	39
Tabel 6	Perubahan CD4 menurut Waktu Pengukuran	40
Tabel 7	derajat penekanan sistem imun dari beberapa opioid berdasarkan penelitian pada hewan coba	45



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Pengaruh opioid terhadap sistem imun	13
Gambar 2.	Jalur nyeri	19
Gambar 3.	Pengaruh cedera saraf terhadap sistem imun	21
Gambar 4.	Perbandingan Mean CD4 menurut Kelompok	39
Gambar 5.	Grafik perubahan kadar CD4+ pada kedua kelompok	40



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Persetujuan Setelah Penjelasan.....	51
Lampiran 2	Lembar pengumpulan data.....	53
Lampiran 3	Lembar Pengamatan	54
Lampiran 4	Lembar Pemantauan Efek Samping	56
Lampiran 5	Surat Persetujuan Ahli Bedah.....	57



DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

ACTH	: <i>Adrenocorticotropic</i>
ASA	: <i>American Society of Anesthesiologist</i>
cAMP	: Cyclic adenosine monophosphate
COX	: cyclooxygenase
FMLP	: N-formil metionil leucyl fenilalanin
GABA	: Gamma Aminobutyric Acid
GDP	: Guanosine-5'-diphosphate
GTP	: Guanosine-5'-triphosphate
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HPA	: hipotalamus pituitari adrenal
IKK	: I κ B Kinase
IMT	: Index Massa Tubuh
IV	: Intravena
LJ	: Laju Jantung
MABL	: <i>Maximal Allowable Blood Loss</i>
MAPK	: mitogen-activated protein kinase
MOR	: Mu-opioid receptor
MRM	: Mastektomi Radikal Modifikasi
NF- β B	: <i>Nuklear Factor beta B</i>
NF- κ B	: <i>Nuklear Factor kappa B</i>
NPY	: Neuropeptida Y
	: <i>nociceptive-specific neuron</i>
	: Obat Anti Inflamasi Non Steroid



OP	: Opioid
P	: pernafasan
PAG	: <i>periaqueductal gray</i>
PCA	: Patient Controlled Analgesia
PS	: <i>Physical Status</i>
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
S	: Suhu
Sel NK	: Sel Natur Killer
Sel T	: Sel Limfosit T
SpO ₂	: Saturasi oksigen
SSP	: Sistem Saraf Pusat
SSS	: Sistem Saraf Simpatis
TD	: tekanan darah
WDR	: <i>Wide Dynamic Range</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Penelitian

Pembedahan merupakan suatu stres fisik dan psikologis yang dikaitkan dengan perubahan neuroendokrin, metabolik, dan sistem imun. Perubahan ini berkaitan erat dengan produksi dan pelepasan substansi proinflamasi pada jaringan yang mengalami inflamasi, yang secara alami terdapat pada sel-sel yang berperan dalam sistem imun, misalnya granulosit, monosit, makrofag, sel *NK* dan limfosit, yang berfungsi dalam penyembuhan dan pertahanan tubuh (Desborough JP, 2000; Finnerty CC dkk., 2013).

Respon imun terhadap tumor dan pembedahan secara utama dimediasi oleh limfosit sel T dan bagian dari sel T menjadi indikator utama dalam diagnosis dan prognosis sel tumor tertentu (Khan IS dkk., 2014). D3+ dikeluarkan oleh sel T matur di bagian permukaan, dapat membantu sel T lainnya untuk mengenali reseptor antigen. Sel T matur dibagi menjadi CD4+ dan CD8+ berdasarkan perbedaan permukaan molekul. CD4+ disekresi sebagai fungsi imunoregulator dan membanting sel T. CD8+ secara utama sebagai sitotoksik dan menghambat sel T dan dapat menyebabkan gangguan fungsi imun (Feng Q dkk., 2012; Erdogan KG dkk., 2013). Sel *NK* merupakan sel imun bawaan yang paling penting yang dapat mengenali sel non spesifik dan membunuh sel tumor (Béziat dkk., 2014).



Pasien yang melakukan operasi mayor seperti pasien kanker payudara mempunyai risiko besar untuk mengalami infeksi paska operasi. Tindakan pembedahan mempunyai kontribusi untuk meningkatkan insidensi invasi bakteri ke aliran darah. Faktor predisposisi untuk terjadinya infeksi bermacam-macam, antara lain penyakit penyerta sebelum operasi, stress operasi, tindakan anestesi, dan pengelolaan paska operasi. Sistem imun pasien-pasien yang akan menjalani pembedahan dipengaruhi baik oleh tindakan anestesi maupun tindakan pembedahan itu sendiri (Denardo DG & Coussens LM, 2007; Forget P dkk., 2013).

Tindakan operasi pada umumnya di bawah pengaruh anestesi, yang sebagian besar menggunakan anestesi umum. Anestesi umum adalah menghilangkan rasa sakit (analgesia) seluruh tubuh secara sentral dengan pemberian analgetik opioid disertai hilangnya kesadaran serta memori (sedasi), dan relaksasi yang bersifat reversible. Untuk melakukan anestesi umum ini dibutuhkan obat untuk premedikasi, induksi, dan pemeliharaan yang bermacam-macam (Alhour TMS dkk., 2015; Pei L dkk., 2014). Karena berpengaruh secara seluler, agen anestesi umum perlu mendapat perhatian dalam hal sistem imunitas. Sebagian besar operasi yang dilakukan di Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dilakukan dengan anestesi umum. Pemberian analgetik opioid paska bedah sering diberikan untuk menghilangkan nyeri paska bedah. Oksikodon dan fentanil merupakan yang sering digunakan untuk manajemen nyeri paska bedah.



Oksikodon sebagai terapi tingkat dua ketika dikombinasikan dengan adjuvant OAINS menurut *World Health Organization* (WHO), meskipun demikian oksikodon merupakan obat mayor opioid yang dapat digunakan pada nyeri akut dan kanker berat. Oksikodon dianggap memiliki sifat hampir memenuhi kriteria opioid yang ideal yakni: waktu paruh pendek, lama kerja lama, tidak ada *ceiling effect* dan efek simpang obat yang bisa ditoleransi (Moradi M dkk., 2012). Oksikodon adalah opioid yang memiliki berat molekul rendah dan bersifat lebih lipofilik dibanding morfin. Bioavailability dua kali lebih hebat dibanding morfin (60-87%). Selain itu ada opioid yang biasa digunakan sebagai analgetik paskabedah yaitu fentanil. Fentanil adalah agonis opioid sintetik turunan fenilpiperidin yang secara struktur berhubungan dengan meperidin. Sebagai analgetik, fentanil lebih poten 75 hingga 125 kali dibandingkan morfin. Dosis tunggal dari pemberian fentanil intravena (IV) memiliki onset yang lebih cepat dan durasi yang lebih pendek daripada morfin (Kim N dkk., 2015).

Semua obat analgetik opioid memiliki efek imunitas pada tingkat yang berbeda (Ji M dkk., 2013). Morfin, fentanil dan obat opioid kuat lainnya memiliki efek immunosupresif dan yang dapat mengurangi sel T dan menghambat sekresi hormone hipotalamus-hipofisis-adrenal / gonad. Dosis analgetik ekuivalen dari oksikodon dua pertiga dari morfin. Saat ini, dipercayai eksitasi dari reseptor kappa dapat memproduksi efek analgetik

ngobati nyeri viseral. Namun, tidak menyebabkan euphoria, nbatan motilitas gastrointestinal, menghambat sistem respirasi,



dan tidak menyebabkan adiksi. Oksikodon tidak menyebabkan pengeluaran histamin, tidak menghambat nervus parasimpatik, dan tidak menyebabkan bradikardi (Tanatarov SZ dkk., 2012). Secara klinis oksikodon merupakan agonis reseptor dual U-K (Gu CY dkk., 2015; Ezhevskaja AA dkk., 2014). Oksikodon merupakan obat ideal yang memiliki efek anestetik post operatif yang baik. Pada beberapa studi menunjukkan oksikodon sedikit mempengaruhi fungsi imun. Setelah diabsorpsi, oksikodon, didistribusi ke seluruh tubuh dan sekitar 45% berikatan dengan plasma protein, dan dikonversi menjadi oksimorfon, noroksikodon, dan ikatan asam glukuronat melalui metabolisme hepar (Konstantatos AH dkk., 2014).

Padahal tahun 2017, Jia-Hua Cui meneliti efek pemberian oksikodon pada fungsi imun pada pasien yang menjalani reseksi radikal kanker rektal dengan anestesi umum lebih kecil dibandingkan pemberian morfin. Sedangkan pada tahun 2018, Antuli Penggunaan oksikodon dan fentanil tidak menurunkan jumlah neutrofil dan memberikan analgesia yang sebanding setelah laparotomi ginekologis.

Saat ini belum ada penelitian tentang kadar CD4 pada pasien yang mendapat terapi analgetik oksikodon dan fentanil paska bedah. Oleh karena itu, berdasarkan latar belakang di atas, peneliti bermaksud untuk meneliti tentang hal tersebut.



B. Rumusan Masalah

Dengan memperhatikan latar belakang penelitian diatas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

Apakah pemberian oksikodon mempengaruhi kadar CD4+ dibandingkan dengan fentanil intravena induksi, rumatan dan paska Mastektomi Radikal Modifikasi (MRM)?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Tujuan penelitian ini adalah :

Untuk mengetahui kadar CD4+ terhadap pemberian oksikodon dan fentanil induksi, rumatan dan paska MRM.

2. Tujuan khusus

- a. Mengukur kadar CD4+ pada pasien paska MRM yang mendapatkan oksikodon intravena.
- b. Mengukur kadar CD4+ pada pasien paska MRM yang mendapatkan fentanil intravena
- c. Membandingkan kadar CD4+ pada pasien paska mastektomi radikal modifikasi yang mendapatkan oksikodon dan fentanil intravena.



D. Hipotesis Penelitian

Penurunan kadar CD4+ pada pasien yang mendapatkan oksikodon lebih sedikit dibandingkan fentanil.

E. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah tentang perubahan kadar CD4+ terhadap pemberian oksikodon dan fentanil intravena.
2. Dapat dijadikan dasar untuk pemilihan analgetik opioid yang kurang menekan sistem imun.
3. Dapat digunakan sebagai referensi untuk penelitian lebih lanjut sehubungan dengan analgetik opioid pada berbagai jenis pembedahan.
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan terutama ilmu anestesi.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Oksikodon

Oksikodon atau 4,4 - alpha - epoxy-14hidroksi - 3 - metoksi - 17 - methyl- morphinan -6-satuhidroklorida adalah agonis opioid yang berasal dari alkaloid opium thebaine. Ini adalah zat yang dapat dikendalikan dengan potensi yang signifikan untuk kelebihan dosis. Oksikodon memiliki afinitas yang tinggi terhadap reseptor mu, kappa dan delta. Beberapa penelitian menemukan bahwa efek antiseptik oksikodon banyak dimediasi oleh reseptor mu dan kappa, berbeda dengan morfin yang banyak dimediasi oleh reseptor kappa (D'Mello R & Dickenson AH, 2008; Jaslow D dkk., 2007).

Tabel 1. Dosis dan jalur pemberian oksikodon

Variabel	Dosis bolus			
	Intravena (10-15 menit)	PCA Intravena	Dosis Transmukosa	Oral/ tablet
Remaja 12-17 tahun	0,05-1 mg/kgbb	0,02 mg/kg	5mg	10 mg
Dewasa 18-65 tahun	3mg	1-2 mg	10 mg	10-20 mg
Dewasa Tua 66-80 tahun	2mg	1mg	5mg	5 10 mg
Lanjut Usia > 80 tahun	1 mg	5mg	5mg	5 mg

: Kokki H, Kokki M, Sjövall S. Oksikodon for the treatment of postoperative pain. *Expert Pharmacother.* 2012;13(7):1045-58.



WHO mengklasifikasi oksikodon sebagai terapi tingkat dua ketika dikombinasikan dengan adjuvant OAINS, meskipun demikian oksikodon merupakan obat mayor opioid yang dapat digunakan pada nyeri akut dan kanker berat. Oksikodon dianggap memiliki sifat hampir memenuhi kriteria opioid yang ideal yakni : waktu paruh pendek, lama kerja lama, tidak ada *ceiling effect* dan efek samping obat yang bisa ditoleransi (D'Mello R & Dickenson AH, 2008; Jaslow D dkk., 2007).

B. Fentanil

Fentanil merupakan *N-fenil-N-[1-(2-phenylethyl) piperidin-4-y] propanamid (C22 - G28N2)* dengan berat molekul rata-rata 336,4705, ikatan dengan protein 80-85% dan waktu paruh 7 (kisaran 3-12) jam. Fentanil merupakan agonis mu-opioid primer sintetis. Fentanil hanya berikatan dengan reseptor mu (μ). Fentanil dibuat agar menyerupai efek zat-zat organik seperti heroin dan morfin. Fentanil bekerja seperti obat-obat tersebut, namun jauh lebih kuat, kira-kira 100 kali lebih poten dari morfin (Jaslow D dkk., 2007; Nelson L & Schwaner R, 2009).

1. Farmakologi

Fentanil merupakan suatu analgetik opioid. Fentanil berinteraksi terutama dengan reseptor opioid μ . Tempat berikatannya dengan μ tersebar secara merata pada otak manusia, medulla spinalis, dan jaringan

cara klinis, fentanil memberikan efek farmakologis terutama pada saraf pusat. Mekanisme kerja primer dari nilai terapi adalah a dan sedasi. Fentanil dapat meningkatkan toleransi pasien



terhadap nyeri dan menurunkan persepsi penderita, walaupun adanya nyeri itu sendiri masih dirasakan. Selain analgesia, perubahan suasana hati, euphoria dan disforia serta mengantuk sering terjadi. Fentanil menekan pusat-pusat respirasi, menekan refleks batuk, dan menyebabkan kantuk, serta mengkonstriksikan pupil (Jaslow D dkk., 2007; Kokki H dkk., 2012).

2. Mekanisme kerja opioid

Reseptor opioid berikatan dengan reseptor G-protein dan bekerja sebagai regulator positif maupun negatif dari transmisi sinaps melalui G-protein yang mengaktifasi protein efektor. Ikatan dengan opioid menstimulasi perubahan GTP menjadi GDP pada kompleks G-protein. Karena sistem efektor adalah adenylate cyclase dan cAMP terletak pada permukaan dalam membrane plasma, opioid akan menurunkan cAMP intraseluler dengan menginhibisi adenylat cyclase (Kokki H dkk., 2012; Nelson L & Schwaner R, 2009).

Tabel 2. Macam-macam jenis opioid

Opioid	Reseptor		
	μ	κ	δ
Kodein	+		
Fentanil	+++		
Hidromorfon	+++		
Methadon	+++		
Morfin	+++	+	
Oksikodon	+	++	
Nalokson	+		

: Kokki H, Kokki M, Sjövall S. Oksikodon for the treatment of postoperative pain. *Expert Pharmacother.* 2012;13(7):1045-58



Kemudian, terjadi inhibisi pelepasan neurotransmitter nosiseptif seperti substance P, GABA, dopamine, asetilkolin, dan noradrenalin. Opioid juga menghambat pelepasan vasopressin, somatostatin, insulin dan glukagon. Aktivitas analgetik fentanil, terutama dikarenakan konversinya menjadi morfin. Opioid menutup saluran kalsium N-type yang dipengaruhi oleh voltage (OP2-reseptor agonis) dan membuka saluran kalium yang dependen kalsium di bagian dalam (OP3 dan OP1 reseptor agonis). Hal ini menimbulkan hiperpoliarisasi dan penurunan eksitabilitas neuronal (Kokki H dkk., 2012; Nelson L & Schwaner R, 2009).

Fentanil pada dosis tinggi lebih efektif dalam menurunkan respon endokrin terhadap pembedahan dibandingkan morfin, ini mungkin dikarenakan oleh perbedaan farmakologik kedua obat. Efek tersebut diperkirakan karena penurunan sekresi *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) oleh di hipofisis (Kokki H dkk., 2012; Nelson L & Schwaner R, 2009).

Sebagai opioid yang poten fentanil mempunyai kekurangan, diantaranya adalah: (Kokki H dkk., 2012; Nelson L & Schwaner R, 2009).

a. Efek bradikardia

Mekanisme bradikardi ini belum jelas, kemungkinan oleh karena stimulasi sentral nukleus vagal, mekanisme serupa terjadi pada opioid yang lain seperti morfin.



b. Hipotensi

Angka kejadian hipotensi lebih sedikit pada fentanil, ini disebabkan fentanil tidak menyebabkan pelepasan histamin.

c. Depresi napas

Kejadian depresi napas tergantung dosis yang diberikan. Depresi napas yang pernah dilaporkan yang tercepat adalah 5 menit setelah penyuntikan fentanil. Dengan dosis yang tinggi misalnya pada operasi jantung, depresi napas dapat menetap pada beberapa jam, meskipun demikian pada beberapa kasus, depresi napas dapat ditoleransi sesaat setelah operasi. Jika dosis moderat (20-50 µg/kgBB) diberikan sebelum operasi, maka hendaknya disiapkan fasilitas ventilator mekanik setelah operasi.

C. Respon Imun

Respon imun terhadap tumor dan pembedahan secara utama dimediasi oleh limfosit sel T dan bagian dari sel T menjadi indikator utama dalam diagnosis dan prognosis sel tumor tertentu (Khan IS dkk., 2014). CD3+ dikeluarkan oleh sel T matur di bagian permukaan, dapat membantu sel T lainnya untuk mengenali reseptor antigen. Sel T matur dibagi menjadi CD4+ dan CD8+ berdasarkan perbedaan permukaan molekul. CD4+ disekresi sebagai fungsi imunoregulator dan membant

se secara utama sebagai sitotoksik dan menghambat sel T dan menyebabkan gangguan fungsi imun (Feng Q dkk., 2012; Erdogan, 2013). *NK cell* merupakan sel imun bawaan yang paling penting



yang dapat mengenali sel non spesifik dan membunuh sel tumor (Béziat V dkk., 2014).

D. Pengaruh Opioid Terhadap Sistem Imun

Selama beberapa tahun dilaporkan mengenai efek immunosupresif dari penggunaan opioid. Dalam percobaan terhadap binatang, terdapat bukti bahwa opioid mensupresi resistensi terhadap infeksi dan dapat mendorong penyebaran tumor yang metastasis. Pecandu heroin mengalami peningkatan insiden resiko pada berbagai infeksi, meskipun berbagai faktor tidak diragukan berperan dalam pengaturan ini. Imunosupresi yang dipengaruhi oleh opioid kemungkinan dimediasi oleh efek dari sel imun perifer dan sistem saraf pusat. Opioid menurunkan aktivitas sel pembunuh alami tubuh, proliferasi limfosit, produksi antibodi, dan aktivasi faktor nuklear kappa B (NF- κ B) dalam neutrofil. Kebanyakan efek ini diblokade pada reseptor- μ , dan beberapa diantaranya diblokade oleh antagonis opioid (Boland JW dkk., 2014).

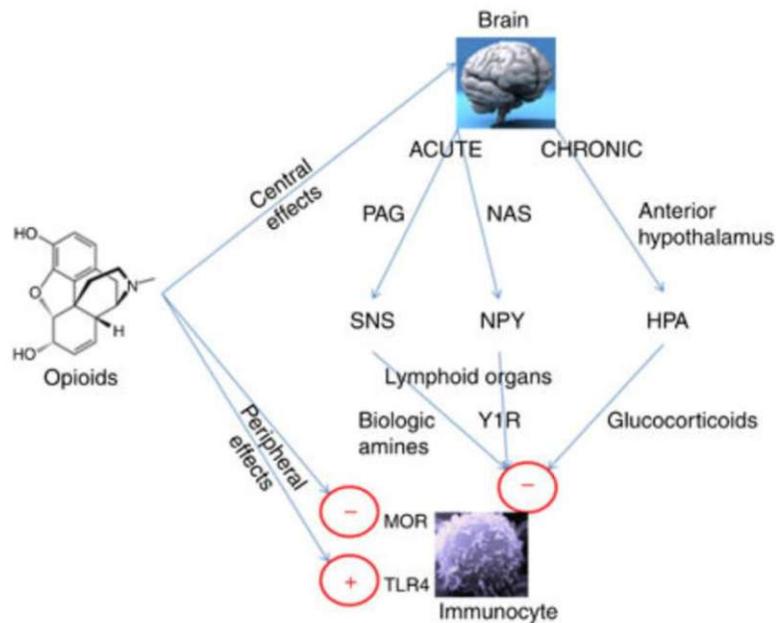
Implikasi klinik dari semuanya ini belum diketahui dan masih bersifat kompleks. Agonis opioid tidak menghasilkan efek yang sama pada sel imun, dan nyeri yang tidak diobati juga dapat bersifat immunosupresif (Boland JW dkk., 2014).

Kemungkinan bahwa konsekuensi imunologis opioid (morfin)

yang pada sifat pemaparan yang telah dikonfirmasi dalam penelitian terhadap 15 pasien dengan kanker lanjut oleh Hashiguchi dkk



(2005), melaporkan bahwa dampak opioid pada fungsi kekebalan tubuh mungkin berkorelasi dengan durasi pemberian opioid.



Gambar 1. Pengaruh opioid terhadap sistem imun

Dikutip dari: Boland JW, McWilliams K, Ahmedzai S H. Effects of opioids on immunologic parameters that are relevant to anti-tumour immune potential in patients with cancer: a systematic literature review. *Br J Cancer*. 2014;111:866-73.

Terdapat mekanisme penekanan sistem imun oleh opioid yaitu perifer dan sentral. Opioid yang berbeda dapat memiliki efek langsung pada sel kekebalan tubuh, yang mengekspresikan reseptor yang tepat seperti reseptor mu-opioid (MOR) dan TLR4. Mereka juga dapat memiliki efek immunosupresif pada sel kekebalan tertentu melalui mekanisme sentral. Pemberian opioid akut meningkatkan aktivitas dalam materi

peductal gray (PAG), yang mengaktifkan sistem saraf simpatis SNS menginervasi organ limfoid, seperti limpa, dan aktivasi ini memicu pelepasan amina biologis, yang menekan proliferasi limfosit



dan sitotoksitas sel *natural killer* (NK). Penggunaan opioid yang berkepanjangan meningkatkan aktivitas sumbu hipotalamus pituitari adrenal (HPA) dan produksi glukokortikoid, yang menurunkan sitotoksitas sel NK, CD4 dan CD8. Morfin juga dapat bertindak melalui reseptor dopamin D1 di lapisan nucleus accumbens, meningkatkan pelepasan neuropeptida Y (NPY) dan mengurangi sitotoksitas sel NK pada model hewan pengerat (Boland JW dkk., 2014).

Penelitian *in vitro* telah menunjukkan bahwa opioid menghambat fagositosis yang dimediasi Fc-reseptor. Efek opioid pada fagositosis oleh makrofag peritoneum dimediasi oleh reseptor μ dan δ -2, namun tidak oleh reseptor opioid κ . Pada respon inflamasi akut yang khas, monosit darah masuk ke jaringan yang terinfeksi dan berdiferensiasi menjadi makrofag sesaat setelah perekrutan neutrofil. Baru-baru ini ada model baru pengobatan morfin jangka panjang yang diikuti oleh infeksi pernafasan akibat *Diplococcus pneumonia* untuk mengevaluasi hubungan antara opioid dan imunosit. Perlakuan morfin secara signifikan menunda masuknya neutrofil ke dalam septum alveolar, yang menyebabkan neutrofil secara signifikan lebih sedikit pada jaringan paru-paru dan cairan lavage alveolar bronkial pada tahap awal infeksi. Menurut beberapa laporan, ligan endogen memiliki efek berbeda pada makrofag. β -endorfin dan dynorphin dapat merangsang monosit/makrofag melepaskan ion superoksida O_2 untuk berpartisipasi dalam proses desinfeksi oksidatif, Met-enkephalin atau Leu-enkephalin menghambat efek tersebut (Boland JW dkk., 2016).



Studi awal tentang modulasi opioid fungsi neutrofil menunjukkan bahwa opioid eksogen dan endogen menghambat fungsi bakterisida neutrofil. Opioid endogen memiliki efek penghambatan yang serupa pada leukosit polimorfonuklear manusia, di mana pretreatment dengan peptida opioid endogen leu-atau met-enkephalin mengurangi kemampuan neutrofil untuk menghasilkan produksi superoksida sebagai respons terhadap produk *Escherichia coli*, N-formil metionil leucyl fenilalanin (FMLP). Penghambatan produksi superoksida pada neutrofil, seperti yang terlihat pada makrofag, dapat menyebabkan pembersihan bakteri yang tidak adekuat dan dengan demikian meningkatkan ketahanan bakteri di inang (Roy S dkk., 2011).

Menariknya, tidak seperti opioid eksogen, opioid endogen meningkatkan migrasi neutrofil dan limfosit melalui peningkatan chemotaxis neutrofil manusia setelah pengobatan endokrin opioid endogen. Satu penjelasan untuk perbedaan antara efek opioid endogen dan eksogen pada perekrutan neutrofil sebagian dapat dijelaskan oleh perbedaan afinitas morfin dan endorfin β untuk reseptor opioid mu pada sel kekebalan tubuh (Al-Hashimi M & Scott SW, 2013).

Respon imun terdiri dari sel T, sel B dan sel NK. Sel T matur dibagi menjadi 2 yaitu; CD4 yang berfungsi sebagai imunoregulator dan CD8 yang berfungsi sebagai sel sitotoksik. Stein dan drusano meneliti perubahan jumlah limfosit CD4 pada model pasien sebelum dan sesudah pemberian inhibitor protease virus *Human Immunodeficiency Virus* (HIV).



Mereka menentukan bahwa waktu paruh limfosit CD4 rata-rata 11,5 hari (Stein DS & Drusano GL, 1997).

E. Nyeri Pascabedah

Meskipun pengetahuan kita tentang mekanisme nyeri pascabedah sudah mengalami kemajuan, namun pengelolaan nyeri belum optimal dan masih sering diabaikan. Diperkirakan setengah dari prosedur pembedahan nyeri tidak ditangani secara adekuat. Sekitar 80% pasien yang menjalani pembedahan mengalami nyeri akut pascabedah. Empat puluh persen pasien mengalami nyeri sedang dan berat selama 24 jam pertama setelah operasi (Pogatzki-Zahn EM dkk., 2017).

Pembedahan merupakan suatu peristiwa yang bersifat bifasik terhadap tubuh yang berimplikasi pada pengelolaan nyeri. Pertama, selama pembedahan berlangsung, terjadi kerusakan jaringan tubuh yang menghasilkan suatu stimulus noxius. Kedua, pascabedah terjadi respon inflamasi pada jaringan tersebut yang bertanggung jawab terhadap munculnya stimulus noxius. Kedua proses yang terjadi ini, selama dan pascabedah 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 maka dalam klinik nyeri pascabedah ditandai

gejala *hyperalgesia* artinya suatu stimulus noxius kuat yang menyebabkan nyeri kini dirasakan sangat nyeri, *allodynia* artinya



suatu stimulus lemah yang normal tidak menyebabkan nyeri kini terasa nyeri dan *prolonged pain* artinya nyeri menetap walaupun stimulus sudah dihentikan (Pogatzki-Zahn EM dkk., 2017; Ramsay MA, 2000).

Nyeri pascabedah adalah nyeri yang terjadi akibat adanya kerusakan jaringan yang nyata (*actual tissue damage*) yang diikuti proses inflamasi. Prototipe nyeri akut adalah nyeri pascabedah. Antara kerusakan jaringan sampai dirasakan sebagai persepsi nyeri, terdapat suatu rangkaian proses elektrofisiologis yang disebut nosisepsi (Pogatzki-Zahn EM dkk., 2017; Ramsay MA, 2000).

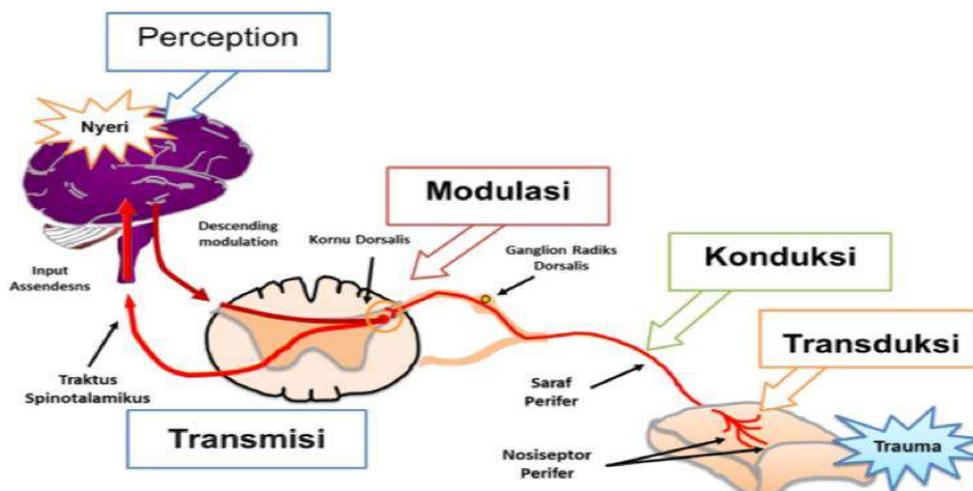
Terdapat 5 proses yang terjadi pada suatu nosisepsi: (Vadivelu N dkk., 2009)

1. Proses transduksi, merupakan proses pengubahan rangsang nyeri menjadi suatu aktifitas listrik yang akan diterima di ujung saraf. Rangsang ini dapat berupa rangsang fisik (tekanan), suhu, atau kimia. Proses transduksi ini dapat dihambat oleh obat anti inflamasi non steroid.
2. Proses konduksi, merupakan penyaluran aksi potensial dari ujung nosisepsi perifer melalui serabut saraf bermielin dan tidak bermielin hingga ujung presinaptik. Ujung presinaptik kemudian berhadapan dengan interneuron dan *second order* neuron. Interneuron dapat memfasilitasi atau menghambat transmisi sinyal ke *second order* neuron. Proses ini dapat dihambat oleh anestesi lokal.



3. Proses transmisi, merupakan penyaluran isyarat listrik yang terjadi pada proses transduksi melalui serat A delta bermielin dan serat C tak bermielin dari perifer ke medulla spinalis. Proses ini dapat dihambat oleh obat anestetik lokal.
4. Proses modulasi, adalah proses interaksi antara sistem analgetik endogen yang dihasilkan oleh otak dengan rangsang noksius yang masuk di kornu posterior medulla spinalis. Analgetik endogen (enkefalin, endorfin, serotonin, noradrenalin) dapat memblokir rangsang noksius pada kornu posterior medulla spinalis. Artinya kornu posterior sebagai pintu dapat terbuka dan tertutup untuk menyalurkan rangsang noksius ke neuron kedua tergantung dari peran dari analgetik endogen tersebut. Proses modulasi ini dipengaruhi oleh pendidikan, motivasi, status emosional dan kultur seseorang. Proses modulasi inilah yang menyebabkan persepsi nyeri menjadi sangat subyektif orang per orang dan sangat ditentukan oleh makna atau arti suatu rangsang noksius. Proses modulasi ini dapat dipengaruhi oleh pemberian opioid eksogen.
5. Persepsi adalah hasil akhir dari interaksi yang kompleks dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang pada akhirnya menghasilkan suatu proses subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri.





Gambar 2. Jalur nyeri

Dikutip dari :Vadivelu N, Whitney CJ, Sinatra RS. Pain pathway and acute pain processing. In: Sinatra RS, Leon-casasola O, Ginsberg B, Viscusi ER, editors. Acute pain management, 1st Ed. New York: Cambridge University Press; 2009. p.3-12.

Kerusakan jaringan menimbulkan sejumlah perubahan dari jalur nyeri perifer dan sentral. Di perifer, substansi yang menimbulkan nyeri dari akhiran saraf perifer dan sumber ekstraneural (neurokinin, prostaglandin, serotonin, histamin) mengawali sensitisasi dari nosiseptor-nosiseptor, menghasilkan perubahan transduksi dan peningkatan konduksi impuls-impuls nosiseptif menuju SSP. Sinyal nyeri yang beruntun dari nosiseptor-nosiseptor pada saraf-saraf *wide dynamic range* (WDR) mengawali perubahan jangka panjang dalam reaksi yang bergiliran dari saraf-saraf ini. Sinyal-sinyal dari serabut-serabut A δ dan C adalah memperkuat (hyperalgesia), dan aktivitas dalam serabut-serabut A β diterjemahkan sebagai sinyal nyeri (allodynia). Sensitisasi sentral ini dapat membuat stimulus menetap lebih lama yang dipicu oleh perubahan tempat pertama dan berubah menjadi suatu "memori nyeri" (Vadivelu N dkk., 2009)

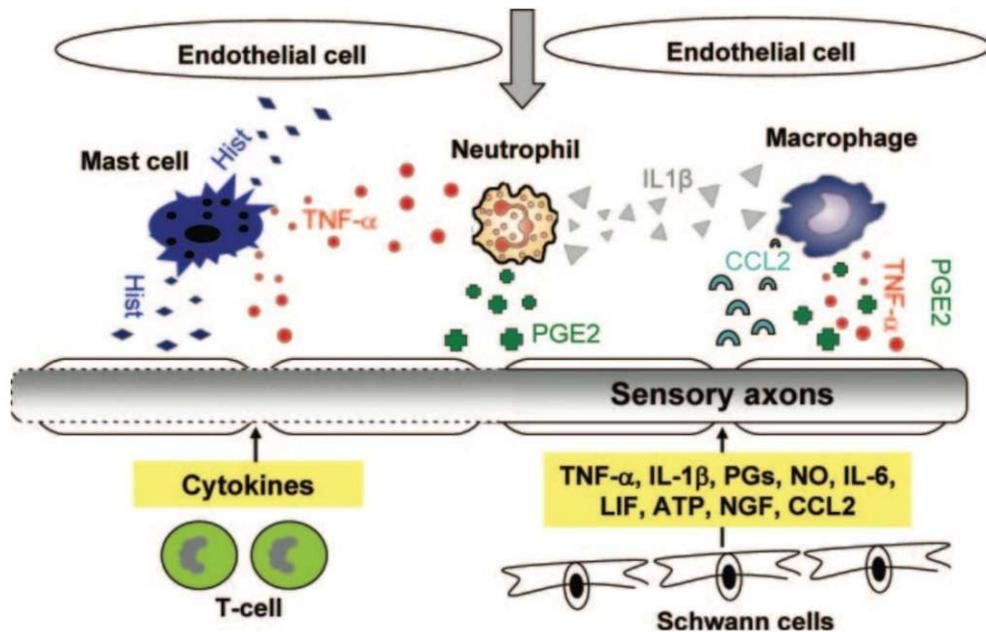


Sensitisasi perifer

Kerusakan jaringan akan menyebabkan dilepaskannya sejumlah substansi nyeri berupa sitokin (TNF alpha, Interleukin 1B, Interleukin 6), ion K, H, serotonin, bradikinin, histamin, prostaglandin dan lain-lain. Substansi nyeri ini akan merangsang dilepaskannya substansi P dari ujung saraf A-delta dan serabut C yang disebut sebagai nosiseptor. Antara substansi nyeri dengan nosiseptor terjadi reaksi positif *feedback* artinya makin banyak nosiseptor yang dibangkitkan, diikuti peningkatan sensitivitas nosiseptor itu (Vadivelu N dkk., 2009; Thacker MA dkk., 2007).

Kerusakan jaringan khususnya jaringan lemak akan menyebabkan terlepasnya asam arakhidonat, yang dengan bantuan enzim cyclooxygenase (COX), akan diubah menjadi prostaglandin, yang merupakan salah satu substansi nyeri. Obat-obat analgetik anti inflamasi nonsteroid pada umumnya merupakan antagonis enzim cyclooxygenase. Dengan cara menghambat pembentukan prostaglandin inilah, suatu obat analgetik anti inflamasi nonsteroid menekan proses sensitisasi perifer, menekan proses transduksi yang akhirnya dapat mengurangi rasa nyeri (Thacker MA dkk., 2007).





Gambar 3. Pengaruh cedera saraf terhadap sistem imun

Dikutip dari : Thacker MA, Clark AK, Marchand F, McMahon SB. Pathophysiology of peripheral neuropathic pain: immune cells and molecules. *Anesth Analg.* 2007;105:838-47.

Setelah cedera saraf perifer, lokasi kerusakan ditandai oleh pengaktifan sel kekebalan tubuh, inisiasi dan proliferasi elemen non-neuron (seperti sel Schwann, sel mast, neutrofil, makrofag dan sel T), yang melepaskan faktor (misal TNF-alfa, IL-1b, IL-6, CCL2, histamin, PGE2, dan NGF) yang memulai dan mempertahankan kelainan sensorik setelah cedera. Faktor-faktor ini dapat menginduksi aktivitas di akson atau diangkut secara retrograd ke badan sel di ganglia radiks dorsal, di mana mereka dapat mengubah ekspresi gen neuron. Sel mast, yang berada di

adalah sel pertama yang diaktifkan dan berkontribusi pada aktivasi neutrofil dan makrofag. Kejadian awal ini mendorong



perekrutan sel T, yang memperkuat dan mempertahankan reaksi inflamasi (Thacker MA dkk., 2007).

Sensitisasi sentral

Suatu stimulus noxius yang berkepanjangan sebagai akibat pembedahan/inflamasi, akan mengubah respon saraf pada kornu dorsalis medulla spinalis. Aktivitas sel kornu dorsalis akan meningkat seiring dengan lamanya stimulus tersebut. Neuron kornu dorsalis berperan sangat penting dalam proses transmisi dan modulasi suatu stimulus noxius. Neuron kornu dorsalis terdiri atas *first-orderneuron* yang merupakan akhir dari serabut aferen pertama dan *second-orderneuron* sebagai neuron penerima dari neuron pertama. *Second-orderneuron* lah yang memainkan peran modulasi yang dapat memfasilitasi atau menghambat suatu stimulus noxius. Nosisepatif *second-order neuron* di kornu dorsalis terdiri atas dua jenis, yakni pertama, *nociceptive-specific neuron* (NS) yang secara eksklusif responsif terhadap impuls dari serabut A δ dan serabut C. Neuron kedua disebut *wide-dynamic range neuron* (WDR) yang responsif terhadap baik stimulus noxius maupun stimulus non-noxius yang menyebabkan menurunnya *respon treshold* serta meningkatnya *reseptive field*, sehingga terjadi peningkatan signal transmisi ke otak menyebabkan meningkatnya persepsi nyeri. Perubahan-perubahan ini diyakini sebagai akibat terjadinya perubahan pada kornu

menyusul suatu kerusakan jaringan/inflamasi. Perubahan ini sebagai sensitisasi sentral atau *wind up*. “*Wind-up*” ini dapat



menyebabkan neuron-neuron tersebut menjadi lebih sensitif terhadap stimulus lain dan menjadi bagian dari sensitisasi sentral. Ini menunjukkan bahwa susunan saraf pusat tidak bisa diibaratkan sebagai "*hard wired*" yang kaku tetapi seperti plastik, artinya dapat berubah sifatnya akibat adanya kerusakan jaringan atau inflamasi (Woolf CJ, 2011; D'Mello R & Dickenson AH, 2008).

