EFEKTIVITAS LIDOKAIN INTRAVENA PERIOPERATIF TERHADAP KADAR SERUM SUBSTANSI P, RNL DAN INTENSITAS NYERI PASCABEDAH DEKOMPRESI DAN STABILISASI POSTERIOR VERTEBRA

Utien P.Y. Samberi

C135182013

PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

EFEKTIVITAS LIDOKAIN INTRAVENA PERIOPERATIF TERHADAP KADAR SERUM SUBSTANSI P, RNL DAN INTENSITAS NYERI PASCABEDAH DEKOMPRESI DAN STABILISASI POSTERIOR VERTEBRA

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1

Program Studi Anestesiologi Dan Terapi Intensif

Disusun dan Dianjurkan Oleh

Utien P.Y. Samberi
C135182013

Kepada

PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

EFEKTIVITAS LIDOKAIN INTRAVENA PERIOPERATIF TERHADAP KADAR SERUM SUBSTANSI P, RNL DAN INTENSITAS NYERI PASCABEDAH DEKOMPRESI DAN STABILISASI POSTERIOR VERTEBRA

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Utien P. Y. Samberi
Nomor Pokok : C135182013

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 16 Agustus 2024

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,	**Pembimbing Pendamping,**
dr. Alamsyah Ambo Ala Husain, Sp.An-TI, Subsp.M.N.(K)	**dr. Nur Surya Wirawan, Sp.An-TI, Subsp.M.N.(K)**
NIP. 19680927 200012 1 003	**NIP. 19820422 200801 1 007**
Ketua Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin	**Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin**
Dr. dr. Hajiah Nurdin, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp.T.I.(K)	**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK**
NIP. 19810411 200404 2 001	**NIP. 19680530 199603 2 001**

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Efektivitas Lidokain Intravena Perioperatif Terhadap Kadar Serum Substansi P, RNL Dan Intensitas Nyeri Pasca Bedah Dekompresi Dan Stabilisasi Posterior Vertebra" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi Pembimbing I: dr. Alamsyah Ambo, Sp.An-TI, Subsp.MN(K) Pembimbing II: dr. Nur Surya W, Sp.An-TI, Subsp.MN(K), dr. Arifin Seweng, MPH sebagai pebimbing III. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka Tesis ini. Sebagian dari isi tesis ini telah dipublikasikan di Jurnal (African Journal of Biological Sciences, Volume 6, Halaman 11471-11480.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 21 November 2024

Yang menyatakan

dr. Utien P. Y Samberi

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur senantiasa kami panjatkan kepada Tuhan atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga Tesis dengan judul ""**"EFEKTIVITAS LIDOKAIN INTRAVENA PERIOPERATIF TERHADAP KADAR SERUM SUBSTANSI P, RNL DAN INTENSITAS NYERI PASCABEDAH DEKOMPRESI DAN STABILISASI POSTERIOR VERTEBRA" dapat dirampungkan dengan baik.**

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

1. Bapak Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc, selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar;
2. Ibu Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Sc, Sp.PD-KGH, Sp.GK, FINASIM, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin;
3. Bapak Prof. dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med.,Ph.D., Sp.GK(K), selaku wakil Dekan bidang akademik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin;
4. Bapak Dr. dr. Andi Muh. Takdir Musba, Sp. An-TI, FIPM, Subsp.MN(K) selaku Direktur Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin;
5. dr. Alamsyah Ambo, Sp.An-TI, Subsp.MN(K) Pembimbing I, dr. Nur Surya W, Sp.An-TI, Subsp.MN(K) Pembimbing II dan dr. Arifin Seweng, MPH sebagai pembimbing III

7. Seluruh Guru-guru Besar, para Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Anestesiologi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, yang senantiasa mendidik, memberikan ilmu yang sangat bermanfaat dan banyak membantu saya dalam memperoleh pengalaman selama Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif;
8. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit yang menjadi tempat saya belajar selama pendidikan RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSPTN UNHAS, dan Rumah Sakit Jejaring Pendidikan serta Rumah Sakit Kerjasama atas segala bantuan, fasilitas dan kerjasamanya selama saya menempuh Pendidikan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif;
9. Para Staf Pegawai Departemen Ilmu Anestesiologi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin yang senantiasa turut banyak membantu selama saya menempuh Pendidikan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif;
10. Kepada kementrian kesehatan dan Pemerintah Provinsi Papua, saya mengucapkan terima kasih atas beasiswa PPDS yang diberikan selama menempuh Pendidikan specialis Anastesi. Ucapan terima kasih juga saya ucapkan kepada pimpinan Universitas Hasanuddin dan Program Studi Terapi Anestesi yang telah memfasilitasi saya menempuh program spesialis serta para dosen dan rekan-rekan dalam tim penelitian.
11. Teman Angkatan Periode Januari 2020 (Covid-14) : FIL, FDA, JLS, PJK, GCK, SCI, DVI, LAF, ZAR, DRA, DFR, UGA, dan RDT, terima kasih untuk dapat senantiasa saling membantu, mendukung dan menguatkan dalam menjalani proses Pendidikan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif;

12. Teman sejawat keluarga besar Residen Anestesquad Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terimakasih atas segala bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Dan kepada Semua pihak yang telah membantu dalam rangka penyelesaian penelitian ini, baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu saya haturkan banyak terima kasih.

Akhirnya, kepada kedua orang tua tercinta saya mengucapkan limpah terima kasih atas doa, pengorbanan dan motivasi mereka selama saya menempuh pendidikan. Penghargaan yang besar juga saya sampaikan kepada suami tercinta dan seluruh keluarga (kakak/adik, paman, tanta) atas motivasi dan dukungan yang tak ternilai.

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

Makassar, 21 November 2024

Penulis,

dr. Utien P.Y. Samberi

ABSTRAK

Latar Belakang: Bedah dekompresi dan stabilisasi vertebra posterior mengatasi ketidakstabilan tulang belakang dan kondisi lainnya tetapi dapat menyebabkan rasa sakit yang signifikan jika tidak ditangani dengan baik. Hal ini dapat menyebabkan gangguan hemodinamik dan nyeri kronis. Opioid umum digunakan untuk mengatasi nyeri tetapi memiliki efek samping seperti kantuk dan mual. Lidokain intravena dosis rendah selama operasi dapat mengurangi penggunaan opioid dan nyeri pascabedah. Penelitian ini bertujuan untuk menilai pengaruhnya terhadap kadar supstansi P serum, rasio neutrofil-limfosit, dan intensitas nyeri.

Metode: Penelitian ini menggunakan uji klinis acak tersamar ganda yang dilakukan pada bulan April hingga Juni 2024. Pasien yang menjalani operasi dekompresi dan stabilisasi vertebra posterior dipilih melalui pengambilan sampel secara konsekutif. Peserta dibagi menjadi dua kelompok: kelompok intervensi menerima lidokain intravena, sedangkan kelompok kontrol menerima plasebo. Data dianalisis menggunakan SPSS 25, dan hasilnya disajikan dalam bentuk narasi, tabel, atau grafik. Uji statistik mencakup uji t dan uji Mann-Whitney U, dengan signifikansi ditetapkan pada $p < 0,05$.

Hasil: Sebanyak 30 pasien dilibatkan dalam penelitian ini dengan 15 pasien di setiap kelompok. Pada 6 jam, 12 jam, dan 24 jam pascabedah, intensitas nyeri secara signifikan lebih rendah pada kelompok lidokain dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p<0,05$). Selain itu, rasio neutrofil-limfosit (NLR) menurun secara signifikan pada kelompok lidokain pada 6 jam pasca operasi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Namun, tidak ditemukan perbedaan signifikan dalam kadar zat P antara kedua kelompok.

Kesimpulan: Lidokain dapat menurunkan skor NRS pascabedah, menurun nilai NLR pascabedah, dan mengurangi perbedaan kadar zat P
antara pengukuran pascabedah dan pra operasi.

Kata kunci: lidokain, supsansi P, rasio neutrofil terhadap limfosit, nyeri
pengelolaan

ABSTRACT

Background : Posterior vertebral decompression and stabilization surgery addresses spinal instability and other conditions but can cause significant pain if not managed well. This can lead to hemodynamic disturbances and chronic pain. Opioids are common for pain management but have side effects like drowsiness and nausea. Low-dose intravenous lidocaine during surgery can reduce opioid use and postoperative pain. This study aims to assess its effect on serum substance P levels, neutrophil-lymphocyte ratio, and pain intensity.

Methods : This study used a double blind randomized clinical trial conducted from April to June 2024. Patient who underwent decompression and posterior vertebral stabilization surgery were selected via consecutive sampling. Participants were split into two groups: the intervention group received intravenous lidocaine, while the control group received a placebo. Data were analyzed using SPSS 25, with results presented as narratives, tables, or graphs. Statistical tests included t-tests and Mann-Whitney U tests, with significance set at $p < 0.05$.

Results : A total of 30 patients were included in this study with 15 patients in each groups. At 6h, 12h, and 24h postoperatively, pain intensity was significantly lower in the lidocaine group compared to the control group ($p<0.05$). Additionally, the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) decreased significantly in the lidocaine group at 6h postoperatively compared to the control group. However, no significant difference in substance P levels was found between the two groups.

Conclusion: Lidocaine can lower postoperative NRS scores, decrease postoperative NLR values, and reduce the difference in substance P levels between postoperative and preoperative measurements.

Keyword: lidocaine, substance P, neutrophil-to-lymphocyte ratio, pain Management

DAFTAR ISI

	Hal
HALAMAN JUDUL	**i**
PERNYATAAN PENGAJUAN	**ii**
HALAMAN PENGESAHAN	**iii**
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	**iv**
KATA PENGANTAR …….	**v**
ABSTRAK	**vi**
DAFTAR ISI	**ix**
DAFTAR TABEL	**xi**
DAFTAR GAMBAR	**xii**
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	**1**
1.2. Rumusan Masalah	**4**
1.3. Hipotesis .,,,,.....…….	**4**
1.4. Tujuan Penelitian	**4**
1.5. Manfaat Penelitian	**5**
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Pembedaan Dekompresi Dan Stabilisasi Posterior Vertebra …….....	**7**
2.2. Nyeri .....…….	**8**
2.3. Lidokain	**10**
2.4. Paracetamol	**17**
2.5. Isofluren	**19**
2.6. Substansi P	**20**
2.7. Rasio Neutrofit Limfosit	**20**
	22
	25
BAB III. KERANGKA TEORI	**29**

BAB IV. KERANGKA KONSEP **30**

BAB V. METODOLOGI PENELITIAN

5.1. Desain peneltian **31**
5.2. Tempat dan waktu penelitian **31**
5.3. Populasi **31**
5.4. Sampel penelitian dan cara pengambilan sampel **32**
5.5. Perkiraan besar sampel **32**
5.6. Kriteria inklusi dan eksklusi **32**
5.7. Ijin Penelitian Dan Kelayakan Etik **33**
5.8. Metode Kerja **34**
5.9. Alur penelitian **36**
5.10. Identifikasi Variabel dan Klasifikasi ……..… **36**
5.11. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif **37**
5.12. Pengolahan dan Analisa Data **39**
5.13. Jadwal Penelitian **39**
5.14. Personalia Penelitian **40**

BAB VI. HASIL PENELITIAN

6.1. Karakteristik Sampel …….. **41**
6.2. Intensitas Nyeri Pascabedah ……. **42**

BAB VII. PEMBAHASAN

7.1 Karakteristik Subyek Penelitian **46**
7.2 Efektivitas Lidokain Intravena Perioperatif dan Nyeri Pascabedah **46**
7.3 Keterbatasan Penelitian **47**

BAB VIII. PENUTUP

8.1. Kesimpulan **48**
8.2. Saran **48**

DAFTAR PUSTAKA..... **49**
LAMPIRAN **50**

DAFTAR TABEL

Tabel.1 Efek lidokain sesuai konsentrasi plasma 15
Tabel 2. Efek samping toksisitas lidokain …….. .. 16
Tabel 3 Karakteristik dasar subjek Penelitian ……. ... 41
Tabel 4 Perbandingan Intensitas Nyeri …… .. 43
Tabel 5 Efektifitas lidokain Intrafena Terhadap nilai Substansi P ….…… .. 44
Tabel 6 Efektifitas lidokain Intrafena Terhadap nilai NRL …….…… .. 44

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Fisiologi nyeri 11
Gambar 2 *Numeric Rating Scale* 13
Gambar 3 Kerangka Teori 29
Gambar 4 Kerangka Konsep 30
Gambar 5. Alur Penelitian 36
Gambar 6 Perbandingan Skor NRS menurut Kelompok 43

DAFTAR LAMPIRAN

1. Rekomendasi PErsetujaun Etik .....
2. Dokumentasi Penelitian ……
3. Curiculum Vitae ……

DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN

Istilah	Arti Dan Penjelasan
Substansi P	Merupakan neurotransmitter eksitatorik yang dilepaskan oleh bagian terminal serabut saraf pembawa rangsang nyeri yang memiliki sinaps di substansia gelatinosa pada medulla spinalis.
Neutrofil	Merupakan sel inflamasi yang paling awal yang akan menginfiltrasi jaringan yang mengalami trauma atau kerusakan, proses tersebut dikenal dengan istilah kemotaksis.
NLR	Merupakan rasio yang dapat dihitung dengan cara membagi jumlah neutrofil dengan jumlah limfosit di dalam tubuh
Nerve damage	Kerusakan saraf
Noxious stimuli	Stimulus kuat
tissue damage	kerusakan jaringan (
allodinia	nyeri
hiperalgesia	sangat nyeri

Singkatan	Arti Dan Penjelasan
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery (
IASP	International Association for the Study of Pain
GABA	gamma-aminobutyric acid
NLR	Neutrophil Lymphocyte Ratio
NGF	Nerve growth factor
PAF	platelet activating factor
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
NRS	Numeric Rating Scale

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 . Latar Belakang

Pembedahan dekompresi dan stabilisasi posterior vertebra adalah prosedur operasi yang dilakukan untuk memperbaiki instabilitas tulang belakang, stenosis tulang tulang belakang, hernia nukleus pulposus, trauma tulang belakang, kondisi infeksi dan neoplastik. Operasi tulang belakang ini melibatkan pembedahan jaringan subkutan, tulang dan ligamen secara ekstensif dan menyebabkan nyeri yang cukup parah. Penggunaan opioid secara rutin untuk manajemen nyeri perioperatif merupakan salah satu faktor utama penyebab mual dan muntah pascabedah yang dapat memperlama waktu rawat inap di rumah sakit. [1-3]

Nyeri intraoperatif yang tidak tertangani dapat menyebabkan stimulasi simpatis yang ditandai dengan timbulnya gangguan hemodinamik intraoperatif seperti takikardi, peningkatan tekanan darah, peningkatan isi sekuncup dan peningkatan konsumsi oksigen jantung yang dapat menimbulkan iskemia atau bahkan infark miokard intraoperatif. Selain itu nyeri akut pascabedah yang tidak tertangani dengan baik dapat berdampak negatif terhadap kesehatan pasien, pemulihan, dan juga pengalaman pasien secara keseluruhan yang mengarah ke nyeri kronis pascabedah dan juga dapat menyebabkan pemulangan pasien tertunda sehingga biaya perawatan pasien meningkat. [3,4,8]

Pada saat ini, protokol *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) telah sering digunakan dalam berbagai prosedur bedah dimana bertujuan untuk meningkatkan hasil dengan mengurangi dampak stres fisiologis pascabedah. Pedoman ERAS merekomendasikan strategi manajemen nyeri multimodal yang terdiri dari penggunaan berbagai obat analgesik untuk menargetkan mekanisme aksi yang berbeda di system saraf perifer dan pusat, penggunaan

anestesi regional, menghindari opioid bila memungkinkan dan beralih ke pengobatan oral sesegera mungkin. [5,6,8]

Lidokain adalah obat anestesi yang dapat digunakan untuk anestesi lokal, blok saraf, anestesi intratekal, anestesi umum, dan pengobatan jangka panjang untuk aritmia ventrikel. Dalam beberapa tahun terakhir, semakin banyak penelitian yang menemukan bahwa infus intravena lidokain dosis rendah selama dan/atau setelah operasi dapat mengurangi dosis opioid, menghambat hiperalgesia, meringankan rasa sakit akut atau kronis pascabedah, mengurangi rasa mual dan muntah, memperpendek durasi kelumpuhan usus, menghambat reaksi inflamasi, memperpendek masa inap di rumah sakit, serta mengurangi disfungsi kognitif pascabedah. [5-6,10-19]

Proses terjadinya nyeri melalui beberapa tahap diantaranya transduksi, transmisi, modulasi dan persepsi. Rangsangan pada nosiseptor akan mengawali proses dari tahapan nyeri. Nyeri merupakan salah satu tanda kardinal dari inflamasi. Ada banyak mediator yang berperan dalam proses terjadinya nyeri seperti prostaglandin, histamin, bradykinin dan substansi P. Substansi P merupakan mediator nyeri paling dominan. [20-35]

Terdapat beberapa pemeriksaan yang dapat mengukur respon stress akibat kerusakan jaringan selama operasi. Salah satu pemeriksaan yang mudah dan fleksibel dilakukan adalah pemeriksan darah lengkap yaitu neutrophil dan limfosit, dimana dapat menggambarkan terjadinya proses inflamasi. Mekanisme dari penggunaan rasio neutrofil limfosit sebagai marker inflamasi dilaporkan memiliki nilai prognostik yang cukup baik dan penggunaannya bisa untuk mendiagnosis suatu keadaan akut.[36-37] Penelitian oleh Hajibandeh S et al. pada tahun 2019 menunjukkan bahwa RNL dapat memprediksi tingkat keparahan appendicitis dan nilai tersebut dapat digunakan sebagai dasar prioritas pembedahan, dapat juga digunakan sebagai monitoring dan evaluasi berkala pasien appendisitis dengan terapi konservatif. [38]

Pada studi kasus yang dipaparkan Baral dkk (2010) melakukan penelitian pada 60 pasien yang menjalani pembedahan abdominal bagian atas, dimana 30 pasien diberikan bolus lidokain 2% 1,5 mg/kgBB/iv diikuti dengan

infus lidokain 1,5 mg/kgBB/jam/iv dan 30 pasien lainnya diberikan normal salin. Infus lidokain dimulai 30 menit sebelum insisi kulit dan dihentikan setelah 1 jam pascabedah. Hasilnya menunjukkan bahwa intensitas nyeri dan kebutuhan analgetik pascabedah lebih rendah secara bermakna pada kelompok lidokain.[39]

Pada studi kasus yang dipaparkan Rachman dkk (2021) mengenai efektivitas lidokain intravena kontinyu perioperatif terhadap intensitas nyeri dan total konsumsi opioid pascabedah dekompresi dan stabilisasi posterior vertebra, dimana 28 pasien diberikan bolus lidokain intravena 1,5 mg/kgBB sebelum intubasi diikuti dengan lidokain intravena 1,5 mg/kgBB/jam/iv intraoperatif dan 1 mg/kgBB/jam/iv sampai 12 jam pascabedah. Pada kelompok control 28 pasien lainnya diberikan normal salin didapatkan bahwa intensitas nyeri lebih sedikit dan total penggunaan opiid lebih kurang pada kelompok yang diberikan lidokain intravena perioperatif. [5]

Pada studi kasus yang dipaparkan Anshori dkk (2021) mengenai efek pemberian lidokain intravena intraoperatif terhadap kebutuhan isoflurane dan pemakaian fentanyl pada pembedahan dekompresi dan stabilisasi posterior vertebra dimana 40 pasien diberikan bolus lidokain 2% 1,5 mg/kgBB/iv pada 1 menit sebelum intubasi endotrakeal dan diikuti dengan infus lidokain intravena 1,5 mg/kgBB/jam/iv/syringe pump secara kontinyu selama operasi dan pada kelompok kontrol 40 pasien diberikan normal salin didapatkan jumlah total penggunaan gas isofluran dan fentanyl pada kelompok lidokain secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. [6]

Pada studi kasus yang dipaparkan oleh Wahab dkk (2022) mengenai perbandingan pemberian lidokain intravena 1,5 mg/kgBB/jam/iv dengan morfin 0,1 mg/kgBB/jam/iv sebagai analgetik intraoperatif pada operasi laminektomi, tidak terdapat perbedaan efektifitas yang bermakna antara penggunaan lidokain 1,5 mg/kgBB/jam/iv dengan morfin 0,1 mg/kgBB/jam/iv dalam penanganan nyeri pascabedah. [40]

Berdasarkan kepustakaan *National Library of Medicine* pengaruh lidokain intravena perioperatif terhadap kadar substansi P, rasio neutrofil

limfosit dan intensitas nyeri pascabedah dekompresi dan stabilisasi posterior vertebra belum pernah diteliti sehingga penulis ingin meneliti tentang hal tersebut. Pada penelitian ini penulis berhipotesis bahwa substansi P, RNL, dan intensitas nyeri pascabedah akan menurun pada pasien dekompresi dan stabilisasi posterior vertebra yang diberi lidokain intravena perioperatif.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah lidokain intravena perioperatif efektiv terhadap kadar serum substansi P, RNL dan intensitas nyeri pascabedah dekompresi dan stabilisasi posterior vertebra?

1.3 Hipotesis

Penelitian ini memiliki hipotesis

1. Substansi P akan menurun pada pasien dekompresi dan stabilisasi posterior vertebra yang diberi lidokain intravena perioperatif.
2. RNL akan menurun pada pasien dekompresi dan stabilisasi posterior vertebra yang diberi lidokain intravena perioperatif
3. Intensitas nyeri pascabedah dekompresi dan stabilisasi posterior vertebra akan menurun pada pasien yang diberi lidokain intravena perioperatif.

1.4 . Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui efektivitas pemberian lidokain intravena perioperatif terhadap kadar serum substansi P, RNL dan intensitas nyeri pascabedah dekompresi dan stabilisasi posterior vertebra.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Untuk membandingkan kadar serum substansi P pasien yang diberikan lidokain intravena perioperatif pada pembedahan dekompresi dan stabilisasi posterior vertebra dan pada pasien yang tidak diberikan lidokain intravena perioperatif.
2. Untuk membandingkan kadar RNL pasien yang diberikan lidokain intravena perioperatif pada pembedahan dekompresi dan stabilisasi posterior vertebra dan pada pasien yang tidak diberikan lidokain intravena perioperatif.
3. Untuk membandingkan intensitas nyeri pascabedah dekompresi dan stabilisasi posterior vertebra pada pasien yang diberikan lidokain intravena perioperatif dan pada pasien yang tidak diberi lidokain intravena peruiperatif.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Umum

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan atau sumber rujukan dalam penelitian lanjutan mengenai kadar serum substansi P, RNL dan intensitas nyeri pascabedah dekompresi dan stabilisasi posterior vertebra yang diberi analgetik perioperatif lidokain intravena dan dapat menjadi satu modalitas analgesia pada pembedahan dekompresi dan stabilitas posterior vertebra.

1.5.2. Manfaat Praktis

Kegunaan praktis dari penelitian ini jika terbukti bermakna, maka penggunaan lidokain intravena perioperatif dapat dijadikan sebagai salah satu pilihan multimodal analgesia pada pembedahan dekompresi dan stabilitas posterior vertebra.

1.5.3. Manfaat Akademis

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

1.5.4. Manfaat Pelayanan Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan masukan khususnya bagi praktisi medis tentang efektivitas penggunaan lidokain intravena perioperatif sebagai multimodal analgesia pada pembedahan dekompresi dan stabilitas posterior vertebra sehingga praktisi medis khususnya dokter anestesi dapat meningkatkan standar pelayanan kesehatan kepada masyarakat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Pembedahan dekompresi Dan Stabilisasi Posterior Vertebra

Pembedahan dekompresi dan stabilisasi posterior vertebra merupakan prosedur bedah yang dilakukan untuk memperbaiki instabilitas tulang belakang dan koreksi deformitas. Prosedur ini dilakukan sebagai salah satu modalitas terapi untuk menangani penyebab utama nyeri punggung bawah Prosedur ini dilakukan sebagai salah satu modalitas terapi untuk menangani penyebab utama nyeri punggung bawah yaitu ktidakstabilan vertebra lumbar yang dapat disebabkan kompresi pada sumbu tubuh dan/ atau beban torsional yang berlebihan. [1-3]

Pembedahan dekompresi dan stabilitas posterior vertebra berkaiatan dengan nyeri perioperative yang disebabkan oleh kerusakan jaringan yang terjadi selama pembedahan dan melibatkan aktivitas berbagai mekanisme nyeri. Nyeri dapat berasal dari struktur vertebra, diskus intervertebralis, ligament, dura, sarung saraf, kapsula sendi faset dan otot. Struktur ini diinervasi oleh ramus posterior nervus spinalis yang memiliki hubungan dengan saraf simpatis dan parasimpatis. Selain akibat kerusakan jaringan selama pembedahan, nyeri pascabedah juga dapat disebabkan oleh iritasi mekanis, kompresi atau inflamsi pascabedah. [2-7]

Kegagalan dalam penanganan nyeri intraoperatif akan menyebabkan stimulasi simpatis yang ditandai dengan timbulnya gangguan hemodinamik intraoperatif seperti takikardi, peningkatan tekanan darah, peningkatan isi sekuncup, dan peningkatan konsumsi oksigen jantung. Selain itu nyeri akut pascabedah yang tidak tertangani dengan baik dapat menjadi nyeri kronik pascabedah. Oleh karena manajemen nyeri intraoperatif yang baik dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pasien, memperbaiki kualitas

hidup pasien, mempercepat pemulihan, mobilisasi dan mencegah timbulnya nyeri kronis. [3,8]

2.2. Nyeri

International Association for the Study of Pain (IASP) mendefinisikan nyeri sebagai "an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage" (pengalaman sensorik dan emosional tidak menyenangkan yang terkait dengan kerusakan jaringan aktual atau yang berpotensi rusak, atau dideskripsikan sebagai adanya kerusakan). Definisi ini menekankan adanya interaksi antara aspek sensorik yang fisiologik dan komponen afektif dan respons kognitif. Nyeri dihasilkan oleh proses nosisepsi. Istilah nosisepsi berasal dari kata "nocēre" yang merupakan bahasa Latin yang berarti to harm (merusak) dan digunakan untuk menggambarkan respons saraf terhadap suatu stimulus kuat (noxious stimuli), dapat berupa mekanik, suhu, dan kimia. Secara klinis nyeri dapat dibagi menjadi dua kategori: (1) nyeri akut, yang terutama disebabkan oleh adanya nosisepsi, dan (2) nyeri kronis, yang tidak disebabkan oleh adanya nosisepsi, di mana faktor psikologis, perilaku, dan sosial berperan utama. Nyeri juga dapat diklasifikasikan berdasarkan patofisiologinya, yaitu nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik. Nyeri nosiseptif disebabkan oleh adanya kerusakan jaringan (*tissue damage*) yang akan mengaktivasi dan menyensitisasi nosiseptor. Sedang nyeri neuropatik disebabkan oleh adanya lesi atau kerusakan saraf (*nerve damage*) baik perifer maupun sentral. [21-26]

Nyeri yang dirasakan pada pasien setelah menjalani operasi berhubungan dengan tingkat kerusakan jaringan dan tempat pembedahan. Nyeri yang tidak berkurang setelah bedah dapat mengganggu fungsi fisiologis dan dapat mempengaruhi masa pemulihan pasien setelah bedah. Proses pembedahan juga dapat mengaktivasi respon stress. Peradangan atau cedera saraf yang ditimbulkan akibat bedah dapat mengubah proses sensorik pada tingkat perifer maupun sistem saraf pusat berdasarkan sensitifitas yang dihasilkan. [21-26]

Mekanisme timbulnya nyeri didasari oleh proses multipel yaitu nosisepsi, sensitisasi perifer, perubahan fenotip, sensitisasi sentral, eksitabilitas ektopik, reorganisasi struktural, dan penurunan inhibisi. Antara stimulus cedera jaringan dan pengalaman subjektif nyeri terdapat empat proses tersendiri yaitu tranduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi.

Prosedur pembedahan memberikan efek bifasik pada tubuh manusia yang berimplikasi pada manajemen nyeri. Pertama, selama prosedur bedah berlangsung menimbulkan trauma pada jaringan sehingga menghasilkan rangsangan noksius dan nosiseptif yang baik. Kedua, setelah bedah berakhir terjadi pula proses inflamasi pada lapangan bedah yang juga dapat menghasilkan rangsangan noksius. Kedua proses ini menciptakan sensitisasi nyeri. Hal ini terjadi pada tingkat perifer dimana terdapat penurunan ambang batas aferen nosiseptif dan pada sistem saraf pusat terjadi peningkatan eksitasi dari neuron tulang belakang yang terlibat dalam proses transmisi. [8,10,21,22,23]

Sensitisasi perifer dapat terjadi dengan berbagai stimuli seperti suhu, taktil, mekanik, kimiawi dan tempat pertama yang akan dituju adalah dorsal horn. Rangsangan noksius yang berkepanjangan mengakibatkan peradangan dan kerusakan jaringan. Sehingga memicu pelepasan *inflammatory soup* mediator inflamasi seperti serotonin, bradikinin, prostaglandin dan histamin. Substansi ini membuat sensitisasi nosiseptor dengan ambang yang tinggi. Biasanya dengan ambang yang rendah tidak menyebabkan rasa nyeri, karena dengan ambang yang tinggi inilah sehingga memicu terjadinya rasa nyeri. Normalnya serat C (serat penghantar lambat yang mentransmisi nyeri tumpul) akan tetap stabil jika tanpa rangsangan, tetapi karena adanya cedera akut pada jaringan maka nosiseptor ini menjadi sensitif dan menimbulkan mediator inflamasi sehingga menyebabkan rasa nyeri. [8,24-25, 27-32]

Sementara itu, sensitisasi sentral berfokus pada mekanisme dalam kornu dorsalis. Setelah terjadi cedera, muncul peningkatan respon mekanik yang seharusnya normal menjadi nyeri (allodinia) dan suatu stimulus noksius lemah yang normal menyebabkan nyeri, kini dirasakan sangat nyeri (hiperalgesia). Aktivitas nosiseptor C yang berkelanjutan atau berulang akan mengubah respon

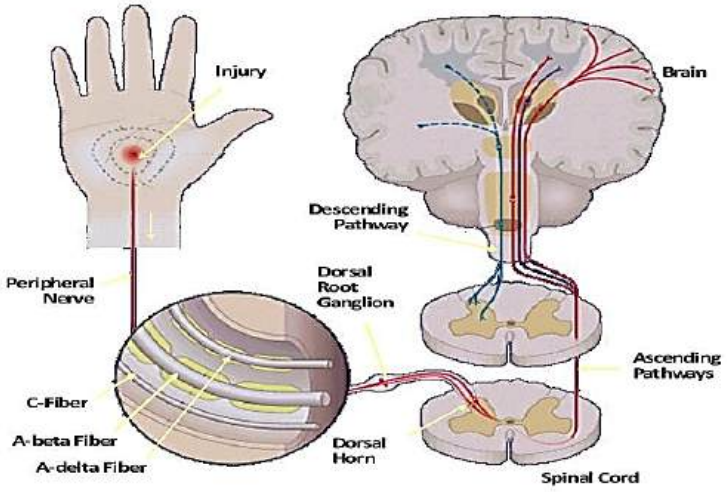
pada sistem saraf pusat yang masuk melalui perifer. Ketika rangsangan secara identik terjadi berulang kali, terjadi pula peningkatan secara progresif respon neuron dalam kornu dorsalis sumsum tulang belakang atau dikenal dengan istilah '*wind up'*. Hal ini memungkinkan ukuran neuron pada kornu dorsalis semakin bertambah. [8,24-25, 27-32]

Ada beberapa proses yang harus dilalui dalam proses nyeri yaitu[21]:

1. Transduksi adalah suatu proses dimana akhiran saraf aferen menerjemahkan stimulus (misalnya tusukan jarum) ke dalam impuls nosiseptif. Ada tiga tipe serabut saraf yang terlibat dalam proses ini, yaitu serabut A-beta, A-delta, dan C. Serabut yang berespon secara maksimal terhadap stimulasi non noksius dikelompokkan sebagai serabut penghantar nyeri, atau nosiseptor. Serabut ini adalah A-delta dan C. *Silent nociceptor*, juga terlibat dalam proses transduksi, merupakan serabut saraf aferen yang tidak bersepon terhadap stimulasi eksternal tanpa adanya mediator inflamasi. Proses transduksi ini dapat dihambat oleh OAINS, antiinflamasi steroid, anestesi lokal yang memiliki efek antiinflamasi seperti lidocaine, antihistamine, antagonis bradikinin dan serotonin, dan opioid
2. Transmisi adalah suatu proses dimana impuls disalurkan menuju kornu dorsalis medula spinalis, kemudian sepanjang traktus sensorik menuju otak. Neuron aferen primer merupakan pengirim dan penerima aktif dari sinyal elektrik dan kimiawi. Aksonnya berakhir di kornu dorsalis medula spinalis dan selanjutnya berhubungan dengan banyak neuron spinal.
3. Modulasi. Terjadi pada berbagai tingkat (perifer, spinalis, supraspinalis). Serabut saraf pada jalur ini akan melepaskan zat penghambat misalnya opioid endogen, serotonin, norepinefrin, *gamma-aminobutyric acid* (GABA) di sinapsis dengan neuron lain di kornu dorsalis. Substansi ini berikatan dengan reseptor pada aferen primer dan neuron pada kornu dorsalis serta menghambat transmisi nosiseptif. Modulasi endogen seperti itu menciptakan berbagai variasi dalam persepsi nyeri pada pasien yang mengalami cedera. Beberapa analgetik yang meningkatkan efek penghambatan dalam modulasi seperti contohnya antidepresan

menghambat pengambilan kembali serotonin dan norepinefrin didalam sinaps, meningkatkan aktivitas modulasi nyeri endogen.

4. Persepsi. Respon terhadap sinyal yang tiba dikonversi menjadi rasa nyeri rasa tidak nyaman yang disadari pada bagian tubuh dan digambarkan sebagai ancaman. Informasi nosiseptif dari kornu dorsalis berjalan dari thalamus menuju somatosensori kontralateral. Dimana secara somatotopik akan memberikan informasi berupa lokasi, intensitas dan kualitas nyeri.



Gambar 1. Fisiologi nyeri.

Dikutip dari: Dureja GP, Iyer RN, Das G, Ahdal J Narang P. Evidence and consensus recommendations for the pharmacological management of pain in India. J Pain Res. 2017;10:709-36.

Jalur Nyeri di Sistem Saraf

Pusat jalur asenden

Jalur asendens adalah jalur konduksi stimulasi noksius dari perifer ke korteks serebri yang terdiri atas 3 jalur saraf [21]

1. Neuron orde pertama yaitu saraf yang berjalan mulai dari perifer (kulit, tulang, ligamentum, otot, dan visera lain) sampai mencapai kornu dorsalis medulla spinalis. Sebagian serabut C aferen yang memasuki medulla spinalis melalui akar saraf ventral, sebagian besar melalui dorsal. Badan sel

dari neuron aferen primer berada di ganglion kornu dorsalis pada setiap level medulla spinalis dan setiap neuron memiliki akson tunggal yang bercabang dua, satu megirim ke jaringan perifer yang diinervasinya dan yang lain kedalam kornu dorsalis medulla spinalis. Di kornu dorsalis neuron aferen primer bersinaps dengan neuron orde kedua.

2. Neuron orde kedua atau neuron sekunder adalah saraf yang berjalan mulai dari kornu dorsalis, menyeberang ke kornu dorsalis sisi kontralateral, lalu naik menuju ke talamus dan area otak lainnya. Neuron orde kedua bersinaps di nukleus talamus dengan neuron orde ketiga
3. Neuron orde ketiga disebut juga neuron tersier adalah saraf yang berjalan mulai dari talamus berkahir melalui kapsula interna dan korona radiata sampai ke girus post sentral di korteks serebri.

1.1.1. Penilaian Nyeri

Nyeri merupakan perasaan sensorik dan emosional tidak menyenangkan dan mengacu pada kerusakan jaringan. Hal ini merupakan fenomena sensual dan persepsi yang menyebabkan penderitaan dan kecemasan yang berhubungan dengan emosional. Penilaian nyeri dapat menjadi sederhana dan mudah ketika kita berhadapan dengan nyeri akut sebagai suatu gejala trauma atau penyakit. Penilaian lokasi dan intensitas nyeri seringkali telah dirasa cukup dalam praktik klinis sehari-hari. Namun aspek penting lainnya selain menilai intensitas nyeri yaitu pengukuran nyeri saat diberikan uji klinis pengobatan nyeri akut. Karena nyeri adalah suatu hal yang subjektif, sulit untuk menilai nyeri pada pasien jika tidak terjalin komunikasi dengan baik. Untuk nyeri akut yang disebabkan oleh trauma, pembedahan, persalinan, atau penyakit medis lainnya, menentukan lokasi dan intensitas nyeri sangat membantu untuk menilai rasa sakit dan mengevaluasi efek pengobatan berdasarkan hal yang mendasarinya. [21,35]

Terdapat berbagai skala yang dapat digunakan untuk menilai nyeri, mulai dari pasien neonates hingga usia lanjut. Namun tiga skala

yang paling umum direkomendasikan untuk digunakan untuk menilai nyeri adalah : skala numerik, skala Wong-Baker dan skala FLACC. [35]

Skala numerik adalah skala nyeri yang paling umum digunakan untuk pasien dewasa dan kooperatif, skala nyeri dimulai dari angka 0 dan nilai yang paling tinggi adalah angka 10. Metode ini dapat diaplikasikan secara verbal maupun melalui tulisan, sangat mudah dimengerti dan mudah dilaksanakan. [35]

Dikutip dari: Sipahutar TC, Fuadi I, Bisri T. Efek lidokain intravena terhadap nilai *numeric rating scale* dan kebutuhan fentanil pascaoperasi dengan anestesi umum. J Anest Periop. 2013;1(3):167-73

2.3. Lidokain

Lidokain pertama kali disintesis pada tahun 1942 dengan nama Xylocaine® dan kemudian disetujui untuk digunakan pada tahun 1948 di Swedia. Sejak tahun 1977, obat ini telah terdaftar dalam Daftar Model Obat Esensial Organisasi Kesehatan Dunia sebagai obat bius lokal dan juga untuk manajemen takiaritmia ventrikel. Sebagai anestesi lokal, lidokain dapat digunakan untuk anestesi permukaan, anestesi infiltrasi, analgesia regional intravena dan blok saraf serta anestesi gigi. Secara historis, lidokain telah digunakan secara intravena sebagai agen anti-aritmia. Laporan pertama mengenai sifat analgesik lidokain berasal dari tahun 1950-an dan 60-an. Namun, penelitian baru-baru ini menunjukkan bahwa lidokain intravena mungkin memiliki manfaat potensial dalam pengaturan perioperatif. Lidokain mungkin memiliki peran dalam mengurangi rasa sakit dan mual dan muntah pascabedah (PONV), yang merupakan dua keluhan paling umum setelah pembedahan dan anestesi. [10-17,19-20,36-37,44-51]

Lidokain adalah anestesi lokal jenis amino-amida dengan struktur molekul C14H22N2O. Lidokain merupakan basa lemah (pKa 7,9) dan kurang larut dalam air. *Voltage-gated sodium channel* merupakan target klasik dari lidokain berikatan pada suatu situs spesifik di kanal natrium, memblok influks natrium sehingga mengurangi rangsangan saraf, jantung atau jaringan system saraf pusat. Lidokain mencegah transmisi impuls saraf (blokade konduksi) dengan meghambat lewatnya ion natrium melalui kanal natrium masuk ke membrane sel. Kegagalan influks natrium memperlambat laju depolarisasi sehingga ambang batas potensial tidak tercapai dan potensial aksi tidak terjadi. [10-17,19-20,36-37,44-51]

Lidokain menunjukkan onset yang cepat, dengan durasi aksi yang pendek setelah pemberian intravena. Onset kerjanya kurang lebih 1 menit dengan waktu paruh 10 sampai 20 menit setelah pemberian bolus intravena. Lidokain mencapai konsentrasi plasma plateau setelah pemberian infus selama 30-60 menit tanpa pemberian bolus sebelumnya, yang menunjukkan waktu paruhnya 10 sampai 20 menit. [10-17,19-20,36-37,44-51]

Metabolisme utama lidokain adalah melalui oksidatif N-dealkilasi. Hal ini terjadi terutama di hati oleh sistem sitokrom p450, khususnya enzim CYP3A4 Lidokain didehidrasi menjadi metabolit aktifnya monoetilglisinoksilidida (MEGX), kemudian menjadi glisinoksilidida (GX), dan berbagai metabolit lainnya. Selanjutnya Lidokain dihidrolisis menjadi produk sampingan lain yang ditemukan dalam urin. Lidokain bersama dengan metabolitnya diekskresikan melalui ginjal. Waktu paruh eliminasi lidokain umumnya berkisar antara 90 hingga 120 menit pada pasien yang sehat. [10-17,19-20,36-37,44-51]

Dosis maksimal lidokain untuk infiltrasi dan teknik blokade nervus regional adalah 4,5 mg/kgBB jika tanpa epinefrin dan 7 mg/kgBB jika dengan epinefrin 1:200.000. Pada studi hewan ED50, lidokain intravena untuk toksisitas SSP adalah 19,5 mg/kgBB dan untuk toksisitas kardiak 21 mg/kgBB. [10-17,19-20,36-37,44-51]

Konsentrasi plasma lidokain bervariasi tergantung total dosis yang diberikan, cara pemberiannya, rute pemberiannya serta aliran darah di tempat injeksinya. Konsentrasi plasma 0,5-5 mcg/ml (2-20 mikromol/L) dibutuhkan untuk menyebabkan efek klinis setelah pemberian intravena ataupun subkutan. Pemberian infus lidokain intravena 2 sampai 4 mg/menit mengahsilkan kadar plasma antara 1 dan 3 mcg/ml setelah 150 menit. Setelah 15 menit dengan infus yang sama, bolus lidokain 2 mg/kg intravena menghasilkan kadar puncak plasma 1,5-1,9 mcg/ml. [10-17,19-20,36-37,44-51]

Tujuan dari pemberian infus lidokain intravena adalah mencapai konsentrasi steady state dan meminimlakan toksisitas sistemik. Implikasi farmakokinetik memberikan dosis bolus sebelum diberikan infus kontinu akan meningkatkan konsentrasi plasma yang memungkinkan kadar terapetik lebih cepat tercapai. Hsu et al (2011) mengevaluasi farmakokinetik lidokain selama 48 ja pemberian lidokain intravena pada pasien yang menjalani operasi jantung. Studi ini menyaranakan infus lidokain diberikan berdasarkan berat badan dan dosisnya dikurangi 24 jam untuk menghindari toksisitas, penulis juga menyaranakan pemberian 1 mg/kgBB bolus diikuti 50 mcg/kgBB/menit pada jam pertama, kemudian 25 mcg/kgBB/menit pada jam kedua, kemudain 12 mcg/kgBB/menit selama 22 jam dan 10 mcg/kgBB/menit untuk sisa 24 jam. [10-17,19-20,36-37,44-51]

Beratnya efek samping tergantung dosis, kecepatan dan tempat pemberian obat serta status fisik pasien dalam kaitannya dengan umur pasien, kondisi klinis dan kehamilan. Bila konsentrasi lidokain dalam sirkulasi sistemik meningkat, maka akan terdapat beberapa tanda dan gejala yang terkait system saraf pusat dan sistem kardiovaskuler. [10-17,19-20,36-37,44-51]

Tabel.1 Efek lidokain sesuai konsentrasi plasma.

Konsentrasi plasma lidokain (µg/ml)	**Efek**
1-5	Analgesia

5-10	Parestesia perioral, tinitus, spasme otot, hipotensi sistemik, depresi miokard
10-15	Kejang, penurunan kesadaran
15-25	Apnea, koma
>25	Depresi kardiovaskuler

Dikutip dari Stoelting dkk. [49]

Tabel 2. Efek samping toksisitas lidokain

Sistem	Efek
Sistem saraf pusat	Efek bifasik Awal : Eksitasi SSP ditandai dengan kejang Lanjut : Depresi SSP, hilangnya kejang, penurunan kesadaran, depresi napas dan atau arrest Mekanisme : inhibisi lokal dari jalur inhibitori SSP (menyebabkan stimulasi SSP), kemudian terjadi inhibisi baik jalur inhibisi maupun eksitasi (Inhibisi SSP) Tanda dan gejala :Ansietas Pusing atang kepala melayangBingung Euforia Tinnitus Pandangan kabur atau diplopiaMual dan muntah Twiching atau tremor Kejang dan penurunan kesadaran
Kardiovaskuler	Efek umum Blok konduksi impuls saraf Gangguan aliran natrium pada kanal natriumStabilisasi dari membran eksitasi Hambatan inisiasi impuls saraf Pemanjangan fase 4 depolarisasi diastolikPengurangan automatisasi Penurunan periode refrakter absolut

	Penurunan durasi aksi potensial Ambang ventrikel fibrilasi : meningkat Konsentrasi serum yang tinggi: Blokade kanal natrium Depresi laju depolarisasi selama fase 0 dari aksi potensialjantung Aritmia re-entrant Penekanan konduksi dari nodus sinoatrial dan atrioventrikularTanda dan gejala : BradikardiaHipotensi Depresi kardiovaskuler, Henti jantung
Pernapasan	Takipnea Depresi napas Henti napas
Reaksi alergi	Sangat jarang terjadi Lesi pada kulit : urtikaria dan edema, anafilaksis

Dikutip dari Weinberg, Laurence, et al. "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: A review." *World Journal of Anesthesiology* 4.2 (2015): 17-29. [45]

2.4 Opioid

2.4.1 Reseptor opioid

Reseptor opioid pertama kali ditemukan pada tahun 1973. Beberapa waktu kemudian, ditemukan ligan opioid endogen. Kemudian berhasil ditemukan empat tipe reseptor opioid yaitu mu (μ), kappa (κ), sigma (σ), dan delta (δ), namun saat ini sigma sudah tidak dianggap sebagai reseptor opioid dan tergantikan dengan nociceptin/orphanin receptor. Reseptor-reseptor tersebut ditemukan pada sel saraf di otak, medula spinalis, pleksus mienterikus, nosiseptor perifer, dan berbagai tipe sel lainnya termasuk limfosit, monosit, sel otot jantung, dan sel otot rangka. Reseptor μ dominan pada efek analgesia. Reseptor μ terbagi dua subkelas, yaitu subkelas μ_1 yang menyebabkan efek analgesia supraspinal dan ketergantungan dan subkelas μ_2 yang menyebabkan efek depresi nafas, imobilitas usus, sedasi dan bradikardi.[51-52]

Berdasarkan efek terhadap reseptornya, opioid dibagi menjadi agonis, agonis parsial, agonis-antagonis, dan antagonis. Yang termasuk agonis μ_1 antara lain morfin, hidromorfon, meperidin, metadon, fentanyl, sufentanil, remifentanil, kodein, oksikodon, dan hidrokodon. Reseptor opioid merupakan reseptor *G-protein-coupled* yang signalnya ditransduksikan melalui interaksi dengan *guanine nucleotide-binding protein* dalam seluler, bekerja dengan menghambat adenyl cyclase, mengaktivasi konduktansi ion potasium, menghambat konduktansi ion kalsium dan menghambat langsung pelepasan neurotransmiter. [51-52]

2.4.2 Fentanyl

Fentanyl merupakan agonis opioid sintetik yang berasal dari *phenylpiperidin* yang secara struktural berhubungan dengan meperidin. Sebagai analgesia, fentanyl 75-125 kali lebih kuat dibandingkan morfin. Fentanyl bekerja sebagai agonis dari reseptor μ1 dan μ2 di seluruh sistem saraf pusat dan jaringan lainnya. [51]

Fentanyl dengan dosis 1 – 2 mcg/kilogram berat badan (kgBB) via intravena (IV) dapat memberikan efek analgesia. Fentanyl yang diberikan sebelum stimulasi insisi operasi dapat mengurangi perubahan hemodinamik dan mengurangi penggunaan gas anestesi. Dosis 50-150 mcg/kgBB IV, dapat digunakan sebagai obat tunggal untuk prosedur pembedahan. [51-52]

Fentanyl memiliki beberapa efek samping yang dapat menjadi potensial masalah pascaopearsi, seperti depresi napas yang dapat terjadi terutama pada pasien geriatri. [51-52]

Fentanyl dimetabolisme oleh N-demetilasi menjadi norfentanyl, hidroksipropionil-fentanyl dan hidroksipropionil-norfentanyl. Struktur norfentanyl mirip dengan normeperidin dan merupakan metabolit utama pada manusia. Norfentanyl diekskresi melalui ginjal dan masih dapat dideteksi dalam 72 jam setelah dosis tunggal intravena. [51-52]

Fentanyl memiliki durasi kerja yang singkat, namun memiliki waktu paruh eliminasi yang lebih lama dibanding morfin, karena fentanyl memiliki volume distribusi (Vd) lebih besar daripada morfin. Hal ini dikarenakan fentanyl lebih larut dalam lemak. Setelah bolus intravena, fentanyl dengan cepat memasuki jaringan. Lebih dari 80% fentanyl meninggalkan plasma dan masuk ke jaringan dalam waktu <5 menit. Konsentrasi plasma fentanyl dipertahankan dengan reuptake dari jaringan yang inaktif. Waktu paruh eliminasi memanjang pada orang tua karena terjadi penurunan klirens opioid akibat penurunan aliran darah hepar, aktivitas enzim mikrosomal dan produksi albumin, karena fentanyl sangat berikatan dengan protein. Oleh karena itu, fentanyl yang diberikan pada orang tua memiliki durasi yang lebih lama dibandingkan dengan orang muda. [51-52]

Fentanyl bersifat lipofilik dan memiliki awitan cepat sekitar 1,5 menit setelah pemberian intravena dan efeknya memuncak pada 4,5 menit setelah pemberian intravena dengan waktu paruh eliminasi 219 menit. [51,52]

2.5. Obat anti inflamasi non steroid (OAINS)

OAINS menghambat *cyclooxygenase* (COX) melalui blokade saluran hidrofobik yang merupakan bagian aktif pada COX, kecuali aspirin yang menghambat COX melalui asetilasi serine 530 pada seluruh saluran. OAINS lainnya merupakan inhibitor kompetitif dan membentuk ikatan non-kovalen terhadap sisa asam amino yang ada dalam saluran.

OAINS non selektif terdiri dari sejumlah kelompok yang berbeda secara struktural, seperti indometasin, ibuprofen, dexketoprofen diklofenak, naproksen dan asam salisilat (aspirin) dan bekerja dengan menghambat kedua enzim, yaitu COX-1 dan COX-2.

2.6 Paracetamol

Paracetamol adalah obat anti inflamasi non steroid yang memiliki efek antipiretik dan analgetik. Paracetamol intravena dapat berfungsi sebagai analgesia dengan onset analgesia yang tercapai dalam waktu singkat 5-10 menit setelah pemberian intravena dan mencapai kadar puncak dalam waktu 1 jam dan bertahan selama 4-6 jam. Efek analgesia paracetamol melalui beberapa cara yaitu menghambat sintesis prostaglandin di system saraf pusat (aksi sentral), memblok timbulnya impuls nyeri di perifer, memperkuat jalur desenden penghambat nyeri serotogenik, inhibisi produksi nitric oxide (NO) dan hiperalgesia yang diinduksi N-methy-D-aspartate (NMDA) atau substansi P. [53,54]

Paracetamol memiliki efek *opioid sparing* karena diberikan secara preemtif analgesia yaitu diberikan sejak sebelum ada rangsangan nyeri karena insisi bedah maka proses akibat adanya input dari nosiseptor akan berkurang dan mencegah terjadinya nyeri akut yang akan berkembang menjadi nyeri kronis. [53,54]

2.7. Isofluran

Isofluran adalah metil etil eter yang terhalogenasi yang berwujud sebagai cairan jernih yang tidak mudah terbakar pada suhu ruangan dan memiliki aroma yang tajam mirip ether. Isofluran memiliki kelarutan yang cepat dalam darah dan memiliki potensi yang tinggi sehingga memiliki onset dan pemulihan yang cukup cepat .[35]

Isofluran bekerja dengan meningkatkan sinyal pada reseptor GABA dan menghambat pelepasan glutamate (inhibisi pada reseptor NMDA). Efek isofluran terhadap organ antara lain sebagai berikut:[35, 36]

2.7.1. Kardiovaskular

Isofluran menyebabkan depresi ventrikel kiri in vivo yang minimal. Curah jantung dipertahankan dengan meningkatkan laju

jantung dari barorefleks karotis parsial. Stimulasi adrenergik β yang ringan meningkatkan aliran darah otot, mengurangi resistensi vaskuler sistemik, dan menurunkan tekanan darah arteri. Peningkatan kadar konsentrasi isofluran yang cepat menyebabkan peningkatan laju jantung, tekanan darah arteri, dan kadar epinefrin plasma. Isofluran menyebabkan dilatasi arteri koroner normal.

2.7.2. Respirasi

Depresi napas selama menggunakan agen inhalasi isofluran menyerupai obat-obat anestesi inhalasi lainnya. Efeknya lebih berdampak pada penurunan ventilasi semenit. Bahkan kadar isofluran yang rendah dapat menumpulkan respon ventilasi normal terhadap hipoksia dan hiperkapnia. Meskipun terdapat kecenderungan mengiritasi refleks jalan napas atas, isofluran dianggap bronkodilator yang baik, tetapi tidak sekuat halotan.

2.7.3. Serebral

Pada konsentrasi lebih dari 1 MAC, isofluran meningkatkan aliran darah otak dan tekanan intrakranial. Efek ini dianggap lebih jarang terjadi dibanding pada halotan dan dapat diatasi dengan hiperventilasi. Tidak seperti halotan, hiperventilasi tidak perlu dilakukan sebelum menggunakan isofluran untuk mencegah hipertensi intrakranial.

2.7.4. Neuromuskuler

Isofluran merelaksasi otot skelet.

2.7.5. Ginjal

Isofluran mengurangi aliran darah ginjal, laju filtrasi glomerulus, dan urin output.

2.7.6. Hepar

Aliran darah hepatik dapat berkurang selama anestesi dengan menggunakan agen inhalasi isofluran, tetapi suplai oksigen hepar masih dipertahankan dengan baik. Fungsi hepar biasanya tidak terpengaruh.

2.8 Substansi P

Substansi P ditemukan oleh Von Euler dan Gaddum tahun 1931 dan diisolasi pada tahun 1970-an. Substansi P merupakan suatu polipeptida yang mengandung 11 residu asam amino dan ditemukan saraf tepi, SSP dan sel inflamasi.

Substansi P memiliki 2 mekanisme dalam mendukung nosisepsi pada sayatan luka yaitu sebagai neurotransmiter dan sebagai modulator sitokin dan neurokinin. Substansi P merupakan suatu neurotransmitter yang dilepaskan setelah aktivasi nosiseptor C peptidergik. Subtantansi P juga memodulasi produksi sitokin pada kulit dan sel-sel kulit pada saat terjadi cedera jaringan ataupun pada saat inflamasi.

Substansi P merupakan bagian dari keluarga neuropeptide takikinin yang dikode oleh gen TACI. Pada mamalia terdapat 3 takikinin yaitu neurokinin A, neurokinin B dan substansi P. Takikinin terdistribusi di jaringan mamalia dan cairan tubuh, tetapi memiliki densitas yang tinggi di distem saraf pusat dan system saraf perifer. Neurokinin memiliki 3 reseptor spesifik yaitu reseptor neurokinin 1 (NK1R), reseptor neurokinin 2 (NK2R) dan reseptor neurokinin 3 (NK3R) dimana afinitas resptor neurokinin dalam mengikat substansi P NK1R>NK2R>NK3R. Substansi P disintesis di ribosom protein yang lebih besar kemudian secara enzimatik diubah menjadi peptide aktif. Didalam sel saraf substansi P diekspresikan di badan sel saraf. Setelah disentesis, substansi P ditranspor ke vesikel besar dan dilepaskan melalui eksositosis baik di badan sel saraf maupun akson terminal.Setelah dieksosotosis, substansi P akan berikatan dengan membrane sel. Reseptor substansi P diekspreiskan pada sel yang sama atau pada sel tetangga. Saat substansi P berikatan dengan NK1R akan memediasi endositosis cepat dan internalisasi reseptor yang akan

memberikan sinyal kepada beberapa jalur intraseluler yang melibatkan pembawa pesan kedua seperti DAG (diasilgliserol), inositol triforfat (IP3) dan cAMP (siklik adenosin monofosfat) . Reseptor NK1R yang berikatan dengan substansi P juga akan mengaktivasi fosfolipase C yang mengkatalisis hidrolisis fosfoinositida menjadi inositol 1,4,5 trifosfat dan diasilgliserol. Inositol trifosfat akan memobilisasi kalsium dari penyimpanan dari retikulum internal dan mengakibatkan peningkatan Ca2+ sitosol. Diasil glieserol akan mengaktifkan protein kinase C . NK1R dapat mengaktifkan adenililsiklase yang menyebakan generasi dari cAMP dan akhirnya mengaktifkan protein kinase.

Saat terjadi nyeri yang disebabkan oleh berbagai rangsangan fisik termasuk tekanan, tusukan, ragangan atau pun akibat efek kimia seperti perubahan pH yang nyata atau adanya berbagai mediator kimia seperti histamin, serotonin, bradykinin maka mediator local seperti substansi P dilepaskan di lokasi cedera dan terjadi rangsangan saraf yang dapat diartikan sebagai nyeri. Selain itu, Substansi P ditemukan dalam konsentrasi tinggi di ujung-ujung neuron aferen primer di medulla spinalis dan bahan ini mungkin merupakan mediator di sinaps pertama di jalur transmisi nyeri di kornu dorsal medulla spinalis. Bahan ini juga ditemukan dalam konsentrasi tinggi di system nigrosiatum tempat konsentrasinya proporsional dengan konsentrasi dopamine, dan di hipotalamus tempat bahan ini mungkin berperan dalam regulasi neuroendokrin. Serabut saraf yang mengandung substansi P menginervasi batang otak di wilayah nucleus tractus solitarius, wilayah yang terlibat dalam pengendalian mual dan muntah, terlokalisasi bersama neurotransmitter lain seperti serotonin di *raphe nuclei*. [21-22,25-32,55-57]

Substansi P merupakan neurotransmitter eksitatorik yang dilepaskan oleh bagian terminal serabut saraf pembawa rangsang nyeri yang memiliki sinaps di substansia gelatinosa pada medulla spinalis. Substansi P berfungsi mengaktivasi neurokinin 1 *G protein cupled receptor*. NK-1 adalah reseptor berpasangan G-protein yang terletak di SSP dan system saraf tepi. Substansi P disintesis dalam ribosom dan disekresikan oleh saraf dan sel inflamasi seperti makrofag, eosinofil, limfosit dan bertindak dengan mengikat ke reseptor

neurokinin-1 dan memicu pelepasan sitokin proinflamsi, oksigen radikal, asam arakidonat dan histamin yang mempotensiasi cedera jaringan dan perekrutan leukosit sehingga meningkatkan respon inflamsi yang mengakibatkan peradangan, vasodilatasi dan extravasasi plasma. [21-22,25-32,55-57]

Bukti yang mendukung keterlibatan substansia P pada patofisiologi penyakit inflamasi melalui pengamatan kadar substansia P dan serabut saraf substansia P, ekspresi NK-1R pada jaringan yang sakit, dan efek menguntungkan dari antagonis NK-IR pada model hewan. Tachykinin secara biologis aktif pada konsentrasi yang sangat rendah meskipun substansia P telah digambarkan sebagai neuropeptida, penelitian pada hewan telah menunjukkan produksinya oleh sel inflamasi seperti makrofag, eosinophil, limfosit dan sel dendritik substansia P meningkatkan proliferasi limfosit dan produksi immunoglobulin dan meningkatkan sekresi sitokin dan limfosit, monosit makrofag dan sel mast. Pelepasan mediator inflamasi yang diinduksi substansia P seperti sitokin, radikl bebas, turunan asam arakidonat, histamin yang berpotensi pada cedera jaringan, dan merangsang rekrutmen leukosit lebih lanjut sehingga memperkuat respons inflamasi. [21-22,25-32,55-57]

Substansia P menimbulkan vasodilatasi local dan mengubah permeabilitas pembuluh darah, sehingga meningkatkan pengiriman dan akumulasi leukosit ke jaringan untuk ekspresi respon imu local secara spesifik dapat merangsang kemotaksis limfosit, monosit, neutrophil, fibroblast substansia P telah dilaporkan menginduksi ekspresi endothelial -leukocyte adhesion molecule-1 pada endotel mikrovaskuler manusia, untuk meningkatkan ekspresi molekul 1 adhesi interseluler dan terkait fungsi limfosit. Sehingga terjadi vasodilatasi, kemotaksis leukosit, adhesi sel leukosit / endotel dan akhirnya menyebabkan ekstravasasi, migrasi, serta akumulasi leukosit seanjutnya di lokasi cedera. [21-22,25-32,55-57]

Substansia P memiliki peran utama dalam mekanisme nyeri melalui mediasi sensitisasi sentral. Rangsangn neuron tulang belakang meningkat setelah aktifitas aferen meningkat yang berimplikasi pada nosiseptif. Subtaansia P juga memilikiperan penting dalam transisinyeri akut ke kronik dan

mekanisme nyeri neuropatik. Ini melibatkan saraf-saraf yang mensekresi substansi P. Biasanya substansi P hanya diekskresikan oleh saraf C, tetapi pada nyeri kronis, saraf AB dapat mengekskresikan substansia P. Oleh karena itu, tinjauan tentang mekanisme yang mempengaruhi pelepasan substansia P dapat menunjukkan informasi penting mengenai perubahan patologis dalam persepsi nyeri. [21-22,25-32,55-57]

Dari laporan Papp dan Voltenen (2006), substansi P mulai meningkat pada 4 jam setelah cedera jaringan dan mencapai puncak pada 12-18 jam pascacedera jaringan. [26,57]

2.9. Rasio Neutrofil Limfosit

Neutrofil merupakan sel inflamasi yang paling awal yang akan menginfiltrasi jaringan yang mengalami trauma atau kerusakan, proses tersebut dikenal dengan istilah kemotaksis. Neutrofil akan menginvasi saraf dan akan menimbulkan efek timbulnya berbagai faktor inflamasi seperti produksi lipooksigenase, nitrit okside, sitokin, dan kemokin. *Nerve growth factor* (NGF) merupakan mediator inflamasi yang dikenal dengan baik dimana terjadinya hiperalgesia tampaknya juga tergantung pada mediator ini dan dipengaruhi oleh akumulasi dari neutrofil.[58-61]

Neutrofil memainkan peranan penting dalam pertahanan tubuh, namun aktivasi dan infiltrasi yang tidak semestinya dapat menyebabkan kerusakan jaringan tubuh akibat dilepaskannya metabolit oksigen reaktif dan sitokin proinflamasi. Neutrofil merupakan jenis sel darah putih yang paling utama, lebih kurang 50-70 % dari seluruh sel darah putih, memiliki waktu paruh 4-10 jam dan merupakan sel imun dominan dalam 4-24 jam paska trauma. Respon inflamasi yang dimediasi oleh neutrofil berakibat kematian sel atau apoptosis.

Kelambatan apoptosis terhadap neutrofil dihubungkan dengan penyakit proinflamatori seperti sindrom respon inflamasi sistemik (SIRS).[59-61]

Aktivasi respon inflamasi menyebabkan peningkatan pelepasan neutrofil baik yang matur maupun yang immatur oleh sumsum tulang. Penelitian oleh Perkins dan Tracey, 2000 menunjukkan bahwa penurunan neutrofil dalam sirkulasi berhubungan dengan berkurangnya hiperalgesia. Di samping itu penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa deplesi neutrofil pada suatu inflamasi akan menyebabkan penekanan pada komponen seluler dari respon inflamasi, berkaitan dengan supresi pelepasan mediator-mediator algesik yang dapat mensensitisasi nosiseptor. [59-61]

Neutrofil endoneurial dalam menginduksi terjadinya hiperalgesia melalui mekanisme langsung dengan jalan pelepasan mediator-mediator nyeri yang mensensitisasi atau mengaktivasi aferen nosiseptif dan melalui mekanisme tidak langsung dengan jalan meningkatkan pelepasan mediator-mediator nyeri dari sel-sel lain. Beberapa produk neutrofil berfungsi sebagai mediator-mediator nyeri. Satu diantaranya adalah (8R,15S)-*dihydroxyeicosatetraenoic acid* (8R,15s-diHETE), merupakan suatu leukotrin yang mensensitisasi utamanya aferen nosiseptif dan menginduksi hiperalgesia. Hal ini selaras dengan bukti bahwa mekanisme yang dimediasi oleh neutrofil berkontribusi pada hiperalgesia inflamasi dimana proses ini di luar dari jalur enzim siklooksigenase (COX) dari asam arakidonat dan proses ini sepertinya berkaitan dengan leukotrin. Neutrofil juga mencetuskan aktivitas siklooksigenase selama inflamasi, dan selanjutnya akan terjadi pelepasan prostaglandin. Selain itu, neutrofil juga mampu mencetuskan pelepasan beberapa radikal bebas, termasuk radikal superoksid, yang memiliki kontribusi pada hiperalgesia setelah trauma saraf. Melalui aktivitas tidak langsung pada aferen nosiseptif dengan mengaktivasi sel-sel inflamatori lainnya, neutrofil melepaskan kemoatraktan untuk monosit, merupakan prekursor pada makrofag, yang muncul pada daerah trauma saraf dan dihubungkan dengan onset dari hiperalgesia. Makrofag ini akan melepaskan mediator-mediator algesik. Sebagai tambahan, neutrofil juga mensekresikan *platelet activating*

factor (PAF), yang dapat menginduksi pelepasan serotonin dari platelet. Serotonin akan mengeksitasi aferen nosiseptif, dan berkontribusi baik pada nyeri inflamasi dan nyeri neuropatik perifer. Aksi pronosisepsi dari neutrofil tidaklah bergantung pada kemampuannya untuk memproduksi sitokin namun tergantung pada produksi mediator-mediator hipernosisepsi yang dihasilkan oleh neutrofil misalnya PGE2. Hasil temuan ini memperkuat peranan neutrofil dalam keadaan hipernosisepsi mendukung bahwa neutrofil dapat menjadi target terapi dalam kontrol terhadap nyeri inflamasi. [59-61]

Neutrofilia merupakan parameter yang menunjukkan respons terhadap inflamasi sistemik, sedangkan limfopenia mencerminkan kelemahan imunitas seluler. Rasio kedua nilai ini satu sama lain dapat menunjukkan kecukupan respon imun seluler dalam menanggapi besarnya peradangan sistemik. Penelitian juga menunjukkan bahwa data ini dapat digunakan untuk memprediksi prognosis berbagai kondisi, seperti penyakit kardiovaskular, kanker, dan penyakit inflamasi. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Yanti et al. tahun 2016 di Indonesia menunjukkan rata-rata nilai RNL orang dewasa sebesar 1,95 (1,35 – 21,7). [59-61]

Nilai batas RNL ≥2 untuk dikaitkan secara signifikan dengan kondisi inflamasi yang konsisten dengan temuan sebelumnya oleh Jung et al. dan Hong et al. yang menunjukkan bahwa RNL >2 memprediksi hasil yang buruk pada dua jenis kanker yang berbeda. Selain penelitian kanker, nilai RNL >2 diidentifikasi sebagai nilai batas yang signifikan dalam berbagai studi klinis yang menyelidiki hubungan antara RNL dan penyakit inflamasi seperti lupus eritematosus sistemik (RNL = 2,065) dan rheumatoid arthritis (RNL = 2,12 ± 0,83 dalam kelompok pasien). [58-61]

Turgut et al. mengevaluasi secara retrospektif RNL prabedah dan prediktabilitas nyeri pascabedah dalam pasien mereka yang dilakukan pada 140 pasien yang menjalani operasi ortognatik. Mereka membagi pasien menjadi dua kelompok yaitu kelompok dengan RNL ≥ 2 dan kelompok dengan RNL < 2, dan menemukan bahwa kebutuhan analgesik dengan kelompok RNL ≥ 2

secara signifikan tinggi, dan mereka menafsirkan ini sebagai hubungan RNL tinggi dengan peningkatan nyeri pascabedah.[62]

Daoudia et al. mengevaluasi sikap terkait nyeri pra operasi dan kebutuhan analgesik pascabedah dalam penelitian mereka pada 60 pasien yang menjalani kolesistektomi laparoskopi. Mereka menentukan sikap individu terhadap rangsangan nyeri pra operasi menggunakan "*situational pain scale*" dan menentukan keadaan emosional menggunakan "skala anxietas dan depresi rumah sakit". Mereka mencatat jumlah total analgesik yang diminta untuk nyeri pada 48 jam pertama pascabedah sebagai "*unitary dosage*". Mereka menunjukkan bahwa kebutuhan analgesik pascabedah dari mereka yang memiliki skor *situational pain scale* tinggi adalah tinggi, dan ini adalah pasien dengan RNL rendah dan keadaan emosi yang buruk. Kesimpulannya, mereka menyatakan bahwa ada hubungan antara *unitary dosage* pascabedah dan *situational pain scale* prabedah, dan skala anxietas dan depresi menggambarkan status emosional dan RNL mewakili status inflamasi berkorelasi dengan nyeri pascabedah.[59-62]