

TESIS

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANESTESI SPINAL
MENGUNAKAN PRILOKAIN HIPERBARIK 2% DENGAN
BUPIVAKAIN HIPERBARIK 0,5% PADA PASIEN YANG
MENJALANI PROSEDUR OPERASI ENDOSKOPI UROLOGI**

*COMPARATIVE EFFICACY OF 2% HYPERBARIC PRILOCAINE VS 0.5%
HYPERBARIC BUPIVACAINE IN SPINAL ANESTHESIA FOR UROLOGIC
ENDOSCOPY PROCEDURES*

ASTUTI PRATIWI

C135181004



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

2024

**PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANESTESI SPINAL
MENGUNAKAN PRILOKAIN HIPERBARIK 2% DENGAN
BUPIVAKAIN HIPERBARIK 0,5% PADA PASIEN YANG
MENJALANI PROSEDUR OPERASI ENDOSKOPI UROLOGI**

Karya Akhir

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan oleh :

ASTUTI PRATIWI

Kepada :

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

2024

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANESTESI SPINAL MENGGUNAKAN PRILOKAIN HIPERBARIK 2% DENGAN BUPIVACAIN HIPERBARIK 0,5% PADA PASIEN YANG MENJALANI PROSEDUR OPERASI ENDOSKOPI UROLOGI

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Astuti Pratiwi
No. Pokok : C135181004

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 6 Februari 2024

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

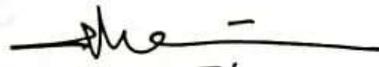
Menyetujui :

Pembimbing Utama,



dr. Muhammad Rum, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp.TI(K)
NIP. 19750918 200411 1 001

Pembimbing Pendamping,



dr. Ari Santri Palinrungi, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp.TI(K)
NIP. 19810510 201412 1 003

Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Haizah Nurdin, Sp.An-TI, Subsp.TI (K)
NIP. 19810411 201404 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP. 19880530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "PERBANDINGAN EFEKTIVITAS ANESTESI SPINAL MENGGUNAKAN PRILOKAIN HIPERBARIK 2% DENGAN BUPIVAKAIN HIPERBARIK 0,5% PADA PASIEN YANG MENJALANI PROSEDUR OPERASI ENDOSKOPI UROLOGI" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (dr. Muhammad Rum, M.Kes, Sp.An-KIC sebagai Pembimbing Utama dan dr. Ari Santri Palinrungi, M.Kes, Sp.An-KIC dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM sebagai Pembimbing Pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. 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.

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

Makassar, 21 Februari 2024



Dr. Astuti Pratiwi

NIM: C135181004

PRAKATA

Dalam perjalanan akademik yang penuh tantangan menuju keberhasilan ini, saya, Dr. Astuti Pratiwi, dengan segala kerendahan hati dan rasa syukur yang mendalam, hendak mengungkapkan penghargaan dan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan dan inspirasi dalam penyelesaian disertasi ini di Universitas Hasanuddin, Makassar.

Sebagai putri Melayu yang berlayar jauh dari tanah kelahiran di Riau, saya membawa sekalung harapan dan budaya yang kaya untuk dipadukan dengan ilmu pengetahuan modern di kampus ini. Sebagai wujud penghormatan kepada tradisi dan kearifan lokal, izinkan saya mempersembahkan pantun yang merupakan bagian dari warisan budaya Melayu:

Di pantai bertemu jejak kaki,

Ombak datang membawa cerita.

Guru berilmu bagai mercusuar tinggi,

Bimbing langkah hingga capai cita.

Kepada pembimbing saya, dr. Muhammad Rum, M.Kes, Sp.An-KIC, yang telah menjadi mercusuar dalam perjalanan ilmiah ini, memberikan arahan yang terstruktur dan penuh insight. Kepada dr. Ari Santri Palinrungi, M.Kes, Sp.An-KIC, untuk bimbingannya yang teliti dan berkesinambungan, yang selalu menuntut kejelian analisis dan ketajaman argumentasi. Penghargaan khusus juga terhampar kepada Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM, yang memberikan konsultasi statistik yang berharga, memperkuat landasan data penelitian ini.

Saya juga ingin menyampaikan apresiasi kepada para penguji, Dr. dr. Andi Salahuddin, Sp.An-KAR, Dr. dr. Faisal, Sp.An-KIC, dan Dr. dr. Haizah Nurdin, M.Kes, Sp.An-KIC, yang dengan pertanyaan-pertanyaan kritis dan masukan konstruktif telah membantu menyempurnakan karya ilmiah ini.

Penghargaan yang tidak kalah pentingnya saya persembahkan kepada keluarga tercinta. Kepada suami saya, Dr. Budianto Hamuddin, MESL, yang mendukung dengan penuh cinta dan kesabaran. Kepada anak-anak saya, Adrian M. Bintang dan Alexa A. Bintang, yang menjadi sumber motivasi dan kebahagiaan. Kepada keluarga besar almarhum Ir. Hamuddin Haning di Makassar dan almarhum Auzar bin Latief di Riau, yang doa dan semangatnya selalu menjadi penuntun dalam setiap langkah.

Saya mengakhiri dengan harapan agar disertasi ini dapat memberikan kontribusi yang berarti bagi kemajuan ilmu pengetahuan dan masyarakat, serta menjadi jembatan antara warisan budaya Melayu dan dunia pendidikan tinggi.

Hormat saya



dr. Astuti Pratiwi

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur senantiasa kami panjatkan kehadiran Allah Subhanahuwata'aala atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis penelitian dengan judul " Perbandingan Efektivitas Anestesi Spinal Menggunakan Prilokain Hiperbarik 2% dengan Bupivakain Hiperbarik 0,5% pada Pasien yang Menjalani Prosedur Operasi Endoskopi Urologi"

Dalam perjalanan akademik yang penuh tantangan menuju keberhasilan ini, saya, Dr. Astuti Pratiwi, dengan segala kerendahan hati dan rasa syukur yang mendalam, hendak mengungkapkan penghargaan dan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan dan inspirasi dalam penyelesaian disertasi ini di Universitas Hasanuddin, Makassar.

Sebagai putri Melayu yang berlayar jauh dari tanah kelahiran di Riau, saya membawa sekalung harapan dan budaya yang kaya untuk dipadukan dengan ilmu pengetahuan modern di kampus ini. Sebagai wujud penghormatan kepada tradisi dan kearifan lokal, izinkan saya mempersembahkan pantun yang merupakan bagian dari warisan budaya Melayu:

*Di pantai bertemu jejak kaki,
Ombak datang membawa cerita.
Guru berilmu bagai mercusuar tinggi,
Bimbing langkah hingga capai cita.*

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, SpPD-KGH, SpGK, 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. Pembimbing saya dr. Muhammad Rum, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp.TI(K) yang telah menjadi mercusuar dalam perjalanan ilmiah ini, memberikan arahan yang

terstruktur dan penuh insight, dr. Ari Santri Palinrungi, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp.TI(K), untuk bimbingannya yang teliti dan berkesinambungan, yang selalu menuntut kejelian analisis dan ketajaman argumentasi. Penghargaan khusus juga terhampar kepada Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.KM, yang memberikan konsultasi statistik yang berharga, memperkuat landasan data penelitian ini.

5. Para penguji, Dr. dr. Andi Salahuddin, Sp.An-TI, Subsp. An.R (K), Dr. dr. Faisal, Sp.An-TI, Subsp. TI(K), dan Dr. dr. Haizah Nurdin, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp.TI(K), yang dengan pertanyaan-pertanyaan kritis dan masukan konstruktif telah membantu menyempurnakan karya ilmiah ini.
6. Penghargaan yang tidak kalah pentingnya saya persembahkan kepada keluarga tercinta. Kepada suami saya, Dr. Budianto Hamuddin, MESL, yang mendukung dengan penuh cinta dan kesabaran. Kepada anak-anak saya, Adrian M. Bintang dan Alexa A. Bintang, yang menjadi sumber motivasi dan kebahagiaan. Kepada keluarga besar almarhum Ir. Hamuddin Haning di Makassar dan almarhum Auzar bin Latief di Riau, yang doa dan semangatnya selalu menjadi penuntun dalam setiap langkah.
7. Semua pihak yang telah membantu dalam rangka penyelesaian penelitian ini, baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Saya mengakhiri dengan harapan agar tesis ini dapat memberikan kontribusi yang berarti bagi kemajuan ilmu pengetahuan dan masyarakat, serta menjadi jembatan antara warisan budaya Melayu dan dunia pendidikan tinggi.

Makassar, 21 Februari 2024

dr. Astuti Pratiwi

Abstrak

Endoskopi urologi memerlukan anestesi yang efektif untuk memungkinkan prosedur yang nyaman bagi pasien. Anestesi spinal selektif dengan agen hiperbarik menawarkan potensi untuk onset cepat dan durasi yang dapat diprediksi dengan efek samping minimal. Penelitian ini merupakan studi eksperimental uji klinis acak tersamar ganda yang dilaksanakan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar pada September 2023 hingga pencapaian sampel yang memadai. Populasi penelitian mencakup semua pasien yang menjalani prosedur endoskopi urologi dengan anestesi spinal di lokasi yang sama. Sampel penelitian dipilih melalui consecutive sampling dari pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia berpartisipasi. Instrumen yang digunakan meliputi anestesi spinal dengan Prilokain Hiperbarik 2% dan Bupivakain Hiperbarik 0.5%, monitoring tekanan darah, laju nadi, dan laju nafas, serta evaluasi onset blok sensorik dan motorik, durasi blok, dan efek samping menggunakan skala bromage dan test pin prick. Subjek dipilih berdasarkan metode *consecutive sampling*, dimana pasien yang datang dan memenuhi kriteria inklusi secara berurutan diikutsertakan dalam penelitian sampai jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi. Proses pemilihan sampel dilakukan dengan ketat untuk memastikan variabilitas yang minimal dan representasi yang baik dari populasi target. Data yang terkumpul dianalisis menggunakan software SPSS versi 23. Analisis univariat dilakukan untuk menentukan distribusi frekuensi, mean, median, dan standar deviasi dari data. Uji bivariat seperti independent sample t-test dan Mann-Whitney U test digunakan untuk menganalisis perbedaan antarkelompok, bergantung pada distribusi data. Normalitas data diuji dengan Shapiro-Wilk, dan hubungan antar variabel dianalisis menggunakan chi-square atau Fisher's exact test, sesuai dengan kondisi data. Hasil menunjukkan bahwa Prilokain Hiperbarik 2% memiliki onset blok sensorik dan motorik yang lebih cepat dibandingkan Bupivakain Hiperbarik 0.5%. Selain itu, Prilokain menunjukkan durasi blok sensorik yang lebih pendek dan pemulihan fungsi motorik yang lebih cepat tanpa meningkatkan insiden efek samping. Temuan ini menyarankan Prilokain Hiperbarik 2% sebagai pilihan yang lebih efektif dan efisien

dibandingkan Bupivakain Hiperbarik 0.5% untuk anestesi spinal pada prosedur endoskopi urologi, dengan potensi manfaat dalam meningkatkan throughput pasien dan kepuasan pasien dengan pemulihan yang lebih cepat.

Kata Kunci: Prilokain, Bupivakain, anestesi spinal, prosedur endoskopi urologi, efektivitas anestesi

Abstract

Urological endoscopy requires effective anesthesia to allow for a comfortable procedure for the patient. Selective spinal anesthesia with hyperbaric agents offers the potential for rapid onset and predictable duration with minimal side effects. This study is a double-blinded randomized clinical trial conducted at Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, from September 2023 until an adequate sample size was achieved. The study population included all patients undergoing urological endoscopy procedures with spinal anesthesia at the same location. The sample was selected through consecutive sampling from patients who met the inclusion criteria and were willing to participate. Instruments used included spinal anesthesia with 2% Hyperbaric Prilocaine and 0.5% Hyperbaric Bupivacaine, blood pressure monitoring, pulse rate, and respiratory rate, as well as the evaluation of sensory and motor block onset, block duration, and side effects using the Bromage scale and pin prick test. Subjects were chosen based on consecutive sampling, where patients arriving and meeting the inclusion criteria were sequentially included in the study until the required sample size was met. The sample selection process was strictly conducted to ensure minimal variability and good representation of the target population. Collected data were analyzed using SPSS software version 23. Univariate analysis was performed to determine the distribution of frequency, mean, median, and standard deviation of the data. Bivariate tests such as the independent sample t-test and Mann-Whitney U test were used to analyze differences between groups, depending on the data distribution. The normality of the data was tested with Shapiro-Wilk, and the relationship between variables was analyzed using chi-square or Fisher's exact test, depending on the data condition. Results showed that 2% Hyperbaric Prilocaine had a faster onset of sensory and motor block compared to 0.5% Hyperbaric Bupivacaine. Additionally, Prilocaine demonstrated a shorter sensory block duration and faster motor function recovery without increasing the incidence of side effects. These findings suggest that 2% Hyperbaric Prilocaine is a more effective and efficient choice compared to 0.5% Hyperbaric Bupivacaine for spinal anesthesia in

urological endoscopy procedures, with potential benefits in increasing patient throughput and patient satisfaction with faster recovery.

Keywords: *Prilocaine, Bupivacaine, Spinal anesthesia, Urologic endoscopy, Anesthetic efficacy*

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	1
. BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Hipotesis	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
1.5.1 Manfaat Ilmiah	5
1.5.2 Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Endoskopi Urologi.....	6
2.2 Anestesi Spinal	6
2.2.1 Pengertian anestesi spinal	6
2.2.2 Sejarah anestesi spinal	7
2.2.3 Indikasi dan kontraindikasi anestesi spinal.....	8
2.2.4 Farmakologi anestesi lokal.....	9
2.2.5 Penyebaran anestesi lokal di spinal.....	9
2.2.6 Efek fisiologi anestesi spinal.....	16
2.2.7 Faktor-faktor yang mempengaruhi ketinggian blok.....	18
2.2.8 Menilai level blok	21
2.2.9 Faktor yang mempengaruhi mula kerja blok	22
2.2.10 Komplikasi anestesi spinal.....	24
2.2.11 Anestesi spinal pada prosedur endoskopi urologi.....	26
2.3 Prilokain	27
2.3.1 Pengertian dan fungsi prilokain	27
2.3.2 Indikasi dan kontraindikasi prilokain.....	28
2.3.3 Mekanisme aksi prilokain	28
2.3.4 Farmakologi prilokain.....	31
2.3.5 Efek samping prilokain	32

2.4	Bupivakain.....	33
2.4.1	Pengertian dan fungsi bupivakain	33
2.4.2	Indikasi dan kontraindikasi bupivakain	34
2.4.3	Mekanisme aksi bupivakain.....	34
2.4.4	Farmakologi bupivakain	37
2.4.5	Efek samping bupivakain.....	38
2.5	Perbandingan penggunaan prilokain hiperbarik dan bupicavaine hiperbarik sebagai anestesi spinal	39
BAB III KERANGKA TEORI		42
BAB IV KERANGKA KONSEP.....		43
BAB V METODOLOGI PENELITIAN.....		44
5.1	Desain Penelitian	44
5.2	Tempat dan Waktu Penelitian	44
5.2.1	Tempat Penelitian	44
5.2.2	Waktu Penelitian	44
5.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	44
5.3.1	Populasi Penelitian	44
5.3.2	Sampel Penelitian	44
5.4	Perkiraan Besar Sampel.....	44
5.5	Kriteria Inklusi, Eksklusi Dan Drop Out.....	45
5.5.1	Kriteria Inklusi.....	45
5.5.2	Kriteria Eksklusi	46
5.6	Kriteria Drop Out	46
5.7	Ijin Penelitian dan Kelaikan Etik.....	46
5.8	Metode Kerja.....	46
5.8.1	Alokasi sampel	46
5.8.2	Cara kerja	47
5.9	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	48
5.9.1	Identifikasi Variabel	48
5.9.2	Klasifikasi variabel.....	49
5.10	Definisi Operasional.....	49
5.11	Pengolahan dan Analisis Data	52
5.12	Jadwal Penelitian	53
5.13	Personalia Penelitian	53

5.14 Alur Penelitian.....	54
DAFTAR PUSTAKA	55

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tindakan endoskopi urologi banyak dilakukan baik sebagai tindakan diagnostik maupun terapeutik.¹ Endoskopi urologi diagnostik merupakan prosedur minimal invasif dan dapat dilakukan dalam prosedur bedah rawat jalan. Salah satu kunci dalam prosedur bedah rawat jalan adalah penggunaan teknik anestesi yang memungkinkan keluarnya pasien dengan cepat. Anestesi lokal menjadi teknik anestesi yang paling banyak digunakan pada prosedur tersebut meskipun tidak dapat diprediksi dan potensi ketidaknyamanan pasien. Anestesi spinal selektif yang dilakukan dengan agen anestesi lokal hiperbarik jangka pendek dapat menjadi solusi karena menjamin blok sensorik dan motorik yang cepat, durasi yang dapat diprediksi, dan insiden efek samping yang rendah. Anestesi spinal biasanya diterima dengan baik oleh pasien dan ahli bedah karena keandalannya yang tinggi, memberikan analgesia yang efektif, dengan efek samping yang minimal, waktu pergantian yang cepat, dan biaya rendah.² Anestesi spinal dinyatakan sangat ideal untuk prosedur endoskopi urologi.³

Anestesi spinal telah digunakan sejak tahun 1885 dan sekarang teknik ini dapat digunakan untuk prosedur pembedahan daerah abdomen bagian bawah, perineum dan ekstremitas bawah.^{3,4} Anestesi spinal dilakukan dengan cara menyuntikkan obat anestesi lokal ke dalam ruang subaraknoid untuk mendapatkan analgesia setinggi dermatom tertentu.^{3,4} Banyak hal harus diperhatikan dalam menentukan pasien yang akan dilakukan anestesi spinal atau tidak, meliputi kondisi pasien, farmakologi obat-obatan yang akan digunakan, serta hal-hal yang mempengaruhi tinggi blok dan sangat berperan dalam anestesi spinal.⁴

Selama bertahun-tahun, lidokain telah menjadi agen anestesi lokal pilihan untuk anestesi spinal durasi pendek. Penemuan tingginya insiden sindrom neurologis sementara (TNS) setelah injeksi lidokain intratekal telah menyebabkan penurunan yang signifikan dalam penggunaannya sejak akhir tahun sembilan

puluhan. Alternatifnya dapat menggunakan anestesi jangka pendek dengan dosis rendah seperti bupivakain, levobupivakain, dan ropivakain.⁵

Bupivakain merupakan obat anestesi lokal standar yang paling sering digunakan pada anestesi spinal. Bupivakain termasuk obat anestesi lokal golongan aminoamida, yang mempunyai potensi kuat dengan durasi kerja yang panjang. Bupivakain memiliki insidensi TNS yang rendah,^{4,5} tetapi penggunaannya cenderung lebih menyebabkan *cardiotoxic*, ketika secara tiba-tiba masuk ke dalam pembuluh darah.^{4,5} Kasus fatal berupa henti jantung karena bupivakain telah dilaporkan oleh Albright tahun 1979, Davis dan de Jong 1982.^{2,5} Kejadian retensi urin pasca operasi dilaporkan masih 3,7-16%.⁶

Food and Drug Administration (FDA) memperkenalkan prilokain untuk anestesi spinal durasi pendek dan dapat digunakan pada manajemen bedah rawat jalan. Anestesi spinal dengan prilokain hiperbarik dapat digunakan untuk semua dengan durasi kurang dari 90 menit.⁵ Prilokain merupakan agen anestesi lokal yang termasuk dalam golongan yang sama dengan bupivakain.⁷ Prilokain adalah anestesi lokal amino-amida dan ditandai dengan onset yang cepat serta potensi dan durasi menengah. Ketika dosis kecil prilokain hiperbarik diberikan, dengan pasien diposisikan di dekubitus lateral, blok unilateral selektif diinduksi pada sebagian besar pasien. Selain itu, anestesi spinal selektif mampu meminimalkan luasnya blok simpatis dan mengurangi insiden dampak hemodinamik.² Prilokain juga dilaporkan memiliki toksisitas sistemik yang rendah, memberikan efek yang minimal pada system saraf pusat dan system kardiovaskuler. Namun tingkat maksimum dan panjang blok sensorik, kedalaman blok motorik, durasi blok motorik, dan waktu berkemih bervariasi tergantung pada jumlah prilokain yang disuntikkan.⁵

Perbandingan penggunaan bupivakain hiperbarik dan prilokain hiperbarik telah dilaporkan sebelumnya. Prilokain hiperbarik 2% dinyatakan semakin banyak digunakan untuk anestesi spinal dalam prosedur bedah rawat jalan karena memiliki keuntungan waktu pemulihan yang lebih cepat daripada bupivakain hiperbarik.⁶ Penelitian perbandingan penggunaan bupivacakain hiperbarik 0,5% dan prilokain hiperbarik 2% pada endoskopi urologi terutama pada pasien yang menjalani reseksi kandung kemih transurethral (TURB) telah dilakukan dengan hasil bahwa waktu

onset blok sensorik dan motorik lebih cepat pada kelompok yang mendapat prilokain. Durasi blok sensorik juga lebih pendek pada prilokain dibandingkan dengan bupivakain. Waktu untuk pemulihan fungsi motorik penuh lebih pendek setelah pemberian prilokain dibandingkan dengan bupivakain. Insiden efek samping seperti hipotensi dan bradikardia secara signifikan lebih tinggi pada kelompok bupivakain.⁸ Penelitian serupa pada endoskopi urologi selain TURB belum pernah dilakukan sebelumnya. Oleh karena itu, penelitian ini tertarik untuk mengkaji perbandingan efektivitas anestesi spinal menggunakan prilokain hiperbarik 2% dengan bupivakain hiperbarik 0,5% pada pasien yang menjalani prosedur operasi endoskopi urologi durasi pendek.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas maka dapat dirumuskan masalah penelitian, yaitu bagaimana perbandingan efektivitas anestesi spinal menggunakan prilokain hiperbarik 2% dengan bupivakain hiperbarik 0,5% pada pasien yang menjalani prosedur operasi endoskopi urologi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan efektivitas anestesi spinal menggunakan prilokain hiperbarik 2% dengan bupivakain hiperbarik 0,5% pada pasien yang menjalani prosedur operasi endoskopi urologi.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1 Untuk menilai dan membandingkan onset blok sensorik antara prilokain hiperbarik 2% dan bupivakain hiperbarik 0,5% pada pasien yang menjalani prosedur operasi endoskopi urologi dengan anestesi spinal.
- 2 Untuk menilai dan membandingkan durasi blok sensorik antara prilokain hiperbarik 2% dan bupivakain hiperbarik 0,5% pada pasien yang menjalani prosedur operasi endoskopi urologi dengan anestesi spinal.

- 3 Untuk menilai dan membandingkan onset blok motorik antara prilokain hiperbarik 2% dan bupivakain hiperbarik 0,5% pada pasien yang menjalani prosedur operasi endoskopi urologi dengan anestesi spinal.
- 4 Untuk menilai dan membandingkan durasi blok motorik antara prilokain hiperbarik 2% dan bupivakain hiperbarik 0,5% pada pasien yang menjalani prosedur operasi endoskopi urologi dengan anestesi spinal.
- 5 Untuk menilai dan membandingkan kejadian hipotensi antara prilokain hiperbarik 2% dan bupivakain hiperbarik 0,5% pada pasien yang menjalani prosedur operasi endoskopi urologi dengan anestesi spinal.
- 6 Untuk menilai dan membandingkan kejadian bradikardi antara prilokain hiperbarik 2% dan bupivakain hiperbarik 0,5% pada pasien yang menjalani prosedur operasi endoskopi urologi dengan anestesi spinal.
- 7 Untuk menilai dan membandingkan kejadian mual muntah antara prilokain hiperbarik 2% dan bupivakain hiperbarik 0,5% pada pasien yang menjalani prosedur operasi endoskopi urologi dengan anestesi spinal.
- 8 Untuk menilai dan membandingkan kejadian menggigil antara prilokain hiperbarik 2% dan bupivakain hiperbarik 0,5% pada pasien yang menjalani prosedur operasi endoskopi urologi dengan anestesi spinal.

1.4 Hipotesis

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah:

1. Onset blok sensorik dan blok motorik pada kelompok prilokain hiperbarik 2% lebih cepat dibandingkan dengan kelompok bupivakain 0,5% pada pasien yang menjalani prosedur operasi endoskopi urologi dengan anestesi spinal.
2. Durasi blok sensorik dan blok motorik pada kelompok prilokain hiperbarik 2% lebih singkat dibandingkan dengan kelompok bupivakain 0,5% pada pasien yang menjalani prosedur operasi endoskopi urologi dengan anestesi spinal.

3. Kejadian efek samping pada kelompok prilokain hiperbarik 2% lebih rendah dibandingkan dengan kelompok bupivakain 0,5% pada pasien yang menjalani prosedur operasi endoskopi urologi dengan anestesi spinal.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Ilmiah

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah yang bermanfaat mengenai efektivitas penggunaan prilokain hiperbarik dan bupivakain hiperbarik sebagai agen anestesi spinal yang dapat digunakan dalam pembedahan.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan acuan untuk pemilihan agen anestesi spinal durasi pendek, termasuk penggunaan dalam prosedur bedah rawat jalan.
3. Hasil penelitian ini juga diharapkan dapat digunakan sebagai landasan atau sumber pemikiran untuk penelitian dan penentuan kebijakan selanjutnya dalam bidang anestesi.

1.5.2 Manfaat Praktis

1. Hasil penelitian ini diharapkan menjadi rekomendasi pemilihan agen anestesi spinal yang efektif terutama pada prosedur operasi durasi pendek.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan untuk pemilihan agen anestesi spinal dalam prosedur bedah rawat jalan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Endoskopi Urologi

Endoskopi digunakan baik dalam diagnosis dan terapi. Endoskopi digunakan untuk diagnosis dan tatalaksana keadaan patologi saluran kemih dengan penggunaan instrumen fleksibel di bawah anestesi lokal.⁹ Prosedur endoskopi urologis dilakukan pada berbagai macam pasien mulai dari yang muda, sehat secara fisik hingga lansia dengan berbagai penyakit penyerta. Sebagian prosedur ini umumnya tidak memerlukan teknik anestesi tertentu, tergantung pada prosedur, kondisi medis pasien, dan preferensi pasien dan/atau ahli bedah. Banyak dari prosedur tersebut bersifat rawat jalan, dilakukan di ruang sistoskopi dengan pergantian pasien yang cepat, dan pilihan anestesi juga harus mempertimbangkan masalah tersebut. Beberapa prosedur endoskopi urologi seperti sistoskopi invasif yang relatif minimal hingga reseksi transurethral, bersama dengan teknik bedah terbaru untuk mengobati hiperplasia prostat jinak, dan prosedur ureteroskopi.¹

2.2 Anestesi Spinal

2.2.1 Pengertian anestesi spinal

Anestesi spinal adalah teknik anestesi neuraksial di mana anestesi lokal ditempatkan langsung di ruang intratekal (ruang subarachnoid).¹³ Anestesi spinal (intratekal) umumnya dianggap sebagai salah satu metode blok regional yang paling dapat diandalkan: teknik penyisipan jarum relatif mudah, dengan cairan serebrospinal (CSF) memberikan indikasi yang jelas tentang keberhasilan penempatan jarum dan media melalui lokal larutan anestesi biasanya menyebar dengan mudah.¹⁴

Anestesi spinal merupakan alternatif anestesi umum yang aman dan efektif ketika tempat pembedahan terletak di ekstremitas bawah, perineum (misalnya, operasi pada alat kelamin atau anus), atau dinding tubuh bagian bawah (misalnya, herniorrhaphy inguinalis). Karena tantangan teknis dalam mengidentifikasi ruang epidural dan toksisitas yang terkait dengan anestesi lokal dosis besar yang

diperlukan untuk anestesi epidural, anestesi spinal adalah bentuk dominan anestesi neuraxial hingga abad ke-20. Anestesi spinal dapat digunakan sebagai satu-satunya sumber anestesi. Atau, anestesi spinal dan epidural dapat digunakan bersama-sama agar dapat memberikan blokade sensorimotor yang cepat dan padat dari anestesi spinal dan kesempatan untuk redose pasien dengan anestesi kateter epidural.¹⁵

Anestesi spinal menghasilkan blok sensorik dan motorik yang intens serta blok simpatik. Berbeda dengan anestesi epidural, di mana obat ditanamkan di luar dura mater, tujuan anestesi spinal adalah memasukkan obat yang diinginkan ke dalam cairan serebrospinal (CSF). Blok sensorimotor yang dihasilkan memerlukan dosis anestesi lokal yang lebih kecil (karenanya, toksisitas anestesi lokal jarang menjadi perhatian) dan seringkali lebih padat sifatnya.¹⁵ Teknik anestesi spinal telah terbukti sangat aman dan membutuhkan sejumlah kecil obat, hampir tanpa efek farmakologis sistemik, untuk menghasilkan analgesia sensoris yang mendalam dan dapat direproduksi, dan blokade motorik.¹⁶

2.2.2 Sejarah anestesi spinal

Perkembangan anestesi regional dimulai dengan isolasi anestesi lokal, yang pertama yaitu kokain (satu-satunya anestesi lokal alami). Teknik anestesi regional pertama yang dilakukan adalah anestesi spinal, dan operasi pertama dengan anestesi spinal dilakukan pada tahun 1898 di Jerman oleh August Bier. Sebelumnya, satu-satunya teknik anestesi lokal adalah anestesi topikal pada mata dan anestesi infiltrasi. Sistem saraf pusat (SSP) terdiri dari otak dan sumsum tulang belakang. Istilah anestesi neuraksial mengacu pada penempatan anestesi lokal di dalam atau sekitar SSP. Anestesi spinal merupakan teknik anestesi neuraksial dimana anestesi lokal ditempatkan langsung pada ruang intratekal (ruang subarachnoid). Ruang subarachnoid menampung cairan serebrospinal steril (CSF), cairan bening yang membasahi otak dan sumsum tulang belakang. Ada sekitar 130 hingga 140 mL CSF pada manusia dewasa yang terus berputar sepanjang hari. Sekitar 500 mL CSF diproduksi setiap hari. Teknik neuraksial lainnya termasuk anestesi epidural dan kaudal, yang masing-masing mempunyai indikasi khusus. Anestesi spinal hanya dilakukan pada tulang belakang lumbal yang digunakan untuk prosedur

pembedahan yang melibatkan perut bagian bawah, panggul, dan ekstremitas bawah.¹³

2.2.3 Indikasi dan kontraindikasi anestesi spinal

Anestesi spinal adalah alternatif yang aman dan efektif untuk anestesi umum ketika tempat bedah terletak di ekstremitas bawah, perineum (misalnya, operasi pada alat kelamin atau anus), atau dinding tubuh bagian bawah (misalnya, herniorrhaphy inguinalis). Persalinan sesar secara rutin dilakukan dengan anestesi spinal, seperti juga artroplasti pinggul total dan artroplasti lutut total.^{15,17} Keuntungan penggunaan anestesi spinal yaitu menghindari penggunaan anestesi umum dan perhatian manajemen jalan nafas yang menyertai anestesi umum. Namun, itu tidak berarti bahwa anestesi spinal selalu merupakan jalan terbaik pada pasien yang cenderung mengalami kesulitan dengan intubasi endotrakeal. Semua pasien dengan jalan nafas yang sulit, apapun rencana anestesi yang dipilih, harus memiliki rencana yang matang untuk manajemen jalan nafas, jika diperlukan. Manfaat tambahan yaitu mengurangi respons stres metabolik terhadap pembedahan, pengurangan kehilangan darah, penurunan kejadian tromboemboli vena, pengurangan kompromi paru (terutama pada pasien dengan penyakit paru lanjut), dan kemampuan untuk memantau status mental pasien.¹⁵ Keuntungan penggunaan anestesi spinal seperti kesederhanaan teknik, onset yang cepat, resiko keracunan sistemik yang kecil, blok anestesi yang baik, pencegahan perubahan fisiologi dan penanggulangannya sudah diketahui dengan baik, analgesia dapat diandalkan, sterilitas dijamin, dapat mengurangi kemungkinan terjadinya aspirasi.¹⁸

Kontraindikasi yang kuat dari penggunaan anestesi spinal meliputi penolakan pasien, kurangnya kerjasama pasien, kesulitan dengan posisi, dan peningkatan tekanan intrakranial. Kontraindikasi lain dari anestesi spinal yaitu situasi yang memerlukan beberapa analisis risiko-manfaat termasuk hipovolemia, gangguan koagulasi, penyakit katup stenotik, bakteremia, dan infeksi di tempat penyisipan jarum. Anestesi spinal juga diketahui menyebabkan perburukan gejala pada pasien dengan multiple sclerosis. Pasien dengan nyeri punggung bawah kronis dapat menolak anestesi spinal karena khawatir akan peningkatan nyeri punggung bawah. Melakukan anestesi spinal pada pasien dengan penyakit tulang belakang

lumbal degeneratif atau riwayat operasi lumbal sebelumnya mungkin terbukti sulit secara teknis, tetapi ini belum tentu merupakan kontraindikasi. Alergi terhadap anestesi lokal juga dapat menjadi kontraindikasi, tetapi alergi yang sebenarnya biasanya ditemukan dengan anestesi lokal berbasis ester (misalnya, tetrakain), bukan anestesi lokal berbasis amida (misalnya, bupivakain), sehingga menemukan anestesi lokal yang cocok tidak sulit.^{15,19,20}

2.2.4 Farmakologi anestesi lokal

Agen anestesi lokal mencegah transmisi impuls saraf (blokade konduksi) dengan menghambat pengiriman ion natrium melalui gerbang ion natrium selektif pada membrane saraf. Gerbang natrium sendiri adalah reseptor spesifik molekul agen anestesi lokal. Penyumbatan gerbang ion yang terbuka dengan molekul agen anestesi lokal berkontribusi sedikit sampai hampir keseluruhan dalam inhibisi permeabilitas natrium. Kegagalan permeabilitas gerbang ion natrium untuk meningkatkan perlambatan kecepatan depolarisasi seperti ambang batas potensial tidak tercapai sehingga potensial aksi tidak disebarkan. Agen anestesi lokal tidak mengubah potensial istirahat transmembran atau ambang batas potensial.^{3,4,6} Agen anestesi lokal juga memblok kanal kalsium dan kalium dan reseptor *N-methyl-D-aspartat* (NMDA) dengan derajat yang berbeda-beda.^{6,8}

Anestesi lokal pada anestesi regional biasanya diberikan dekat dengan lokasi yang diinginkan. Oleh karena itu, profil farmakokinetik, terutama eliminasi dan toksisitas, lebih ditekankan dibandingkan dengan efek klinis yang dihasilkan.^{6,8}

A. Absorpsi

Sebagian besar membran mukosa memiliki barier yang lemah terhadap penetrasi anestesi lokal, sehingga menyebabkan onset kerja yang cepat. Kulit yang utuh membutuhkan anestesi lokal larut-lemak dengan konsentrasi tinggi untuk menghasilkan efek analgesia.

Absorpsi sistemik dari anestesi lokal yang diinjeksi bergantung pada aliran darah, yang ditentukan dari beberapa faktor di bawah ini:^{3,4,8}

- a. Tempat suntikan : kecepatan absorpsi sistemik sebanding dengan banyaknya vaskularisasi tempat suntikan : absorpsi intravena > trakeal > interkostal > kaudal > paraservikal > epidural > pleksus brakial > siatik > subkutan.^{3,4,11}

- b. Penambahan vasokonstriktor : seperti epinefrin, fenilefrin, sodium bikarbonat. Penambahan epinefrin atau fenilefrin (jarang digunakan) menyebabkan vasokonstriksi pada lokasi pemberian. Hal ini mengurangi absorpsi sehingga menurunkan konsentrasi puncak pada darah, meningkatkan neuronal uptake, meningkatkan kualitas analgesia, memperpanjang durasi analgesia, dan membatasi toksisitas. Vasokonstriktor lebih berefek pada durasi agen short acting dibandingkan pada agen long acting. Sebagai contoh, penambahan epinefrin pada lidokain dapat memperpanjang durasi anestesi hingga 50%, tetapi penambahan pada bupivakain menghasikan efek pemanjangan durasi yang lebih terbatas. Epinefrin dan klonidin juga menambah efek analgesia melalui aktivasi reseptor α_2 adrenergic. Penambahan deksametason dan steroid lainnya dapat memperpanjang blok hingga 50% sebanding dengan dosis yang diberikan. Campuran anestetik lokal (ropivakain dan mepivakain) menyebabkan onset dan durasi blok saraf berada pada rerata kedua zat tersebut.^{3,6,12}
- c. Karakteristik obat anestesi lokal : Obat anestesi lokal terikat kuat pada jaringan sehingga dapat diabsorpsi secara lambat.^{3,8}
- B. Distribusi.
- Distribusi anestesi lokal dipengaruhi oleh ambilan organ (*organ uptake*) dan ditentukan oleh :^{3,4,7}
- a. Perfusi jaringan
- Organ dengan perfusi yang tinggi (otak, paru, hati, ginjal, dan jantung) akan mengalami eliminasi anestetik lokal dari darah secara cepat dan kemudian diikuti dengan redistribusi lambat pada jaringan lainnya. Intake agen anestesi lokal pada paru jumlahnya cukup signifikan selama periode *first pass* sehingga pasien dengan *right-to-left shunt* lebih rentan terhadap efek toksik lidokain intravena sebagai agen antiaritmia.^{3,6,11}
- b. Koefisien partisi jaringan/darah : Ikatan kuat dengan protein plasma menyebabkan obat lebih lama di darah. Kelarutan dalam lemak tinggi dapat meningkatkan ambilan jaringan.^{3,6,11}
- c. Massa jaringan : Otot merupakan tempat reservoir bagi agen anestesi lokal.^{4,6}

Agen anestesi lokal golongan amide tersebar luas setelah pemberian bolus intravena. Setelah fase distribusi inisial cepat, yang mana terdiri dari ambilan perfusi yang tinggi seperti otak, hepar, ginjal, dan jantung, terjadi fase distribusi yang lambat ke dalam perfusi jaringan yang moderat seperti otot dan saluran gastrointestinal.^{4,6,11}

C. Metabolisme dan ekskresi

Anestesi lokal golongan ester sebagian besar dimetabolisme oleh enzim pseudo- kolinesterase (kolinesterase plasma). Hidrolisa ester sangat cepat dan kemudian metabolit diekskresi melalui urin. Cairan serebrospinal sedikit enzim ensterase, jadi terminasi aksi dari anestesi lokal yang disuntikkan secara intratekal bergantung pada absorpsinya kedalam aliran darah.^{3,6,11}

Anestesi lokal golongan ester dihidrolisis sangat cepat di dalam darah oleh sirkulasi butyrylkolinesterase (*pseudokolinesterase*) menjadi metabolit inaktif. Oleh karena itu, prokain dan kloroprokain memiliki waktu paruh yang sangat pendek (<1 menit). *P-aminobenzoic* suatu metabolit dari anestesi lokal golongan ester dikaitkan dengan reaksi alergi.^{6,7,11}

Pasien dengan defisiensi pseudocholinesterase genetik secara teori mempunyai risiko toksisitas anestetik lokal golongan ester lebih tinggi karena metabolismenya lebih lambat. Akan tetapi, bukti klinisnya hanya sedikit karena kemungkinan ada jalur metabolik alternatif pada hepar. Berbeda dengan anestetik ester lainnya, kokain dimetabolisme secara primer melalui hidrolisis ester pada hepar.^{3,7,11}

Agen anestesi lokal golongan amida dimetabolisme terutama oleh enzim mikrosomal (*liver microsomal cytochrome P450 isozyme*) di hati. Rantai amida dipecahkan permulaan melalui *N- dealkilasi* selanjutnya dengan hidrolisis. Kecepatan metabolisme tergantung kepada spesifikasi obat anestesi lokal. Metabolismenya lebih lambat dari hidrolisa ester. Metabolit diekskresi lewat urin dan sebagian kecil diekskresi dalam bentuk utuh.^{3,7,11}

Metabolit prilokain (*derivate o-toluidine*) yang menumpuk setelah pemberian dosis besar, mengubah hemoglobin menjadi methemoglobin. Benzocaine juga dapat menyebabkan methemoglobinemia.^{3,13}

Ada variasi pada rata-rata metabolisme hepar dari komponen amide seseorang, dimulai dari yang paling cepat yaitu prilokain > lidokain > mepivacaine > ropivacaine > bupivacaine dan levobupivacaine (yang paling lambat). Akibatnya, toksisitas anestetik local tipe amide lebih sering terjadi pada pasien dengan penyakit hepar. Sebagai contoh, rata-rata waktu paruh eliminasi lidokain bisa meningkat dari 1,6 jam pada pasien normal menjadi lebih dari 6 jam pada pasien dengan gangguan hepar penurunan eliminasi anestesi lokal oleh hepar juga terjadi pada pasien dengan penurunan aliran darah hepar sebagai contoh, eliminasi hepar terhadap lidokain pada pasien yang dianestesi dengan anestetik volatile (dimana menurunkan aliran darah hepar) lebih lambat dibandingkan pasien yang dianestesi dengan anestetik intravena.^{3,7,11}

Penurunan fungsi hepar (misalnya pada sirosis) atau gangguan aliran darah hepar (misalnya pada gagal jantung kongestif, konsumsi 3-blocker, atau H2-receptor blocker) akan mengurangi kecepatan metabolisme amida dan menyebabkan peningkatan konsentrasi dalam darah sehingga menimbulkan risikotoksitas sistemik yang lebih besar. Metabolit anestetik lokal larut dalam air dipengaruhi oleh clearance pada ginjal.^{3,11}

2.2.5 Penyebaran obat anestesi lokal di spinal

Cerebrospinal fluid (CSF) dari saluran vertebralis menempati (2-3 mm) dalam ruang yang mengelilingi sumsum tulang belakang dan kauda equina, dan tertutup oleh *arachnoid*. Ketika anestesi lokal disemprotkan ke dalam CSF maka penyebarannya tergantung aliran dan arus yang dibuat oleh CSF. Bagian berikutnya adalah penyebaran akibat interaksi CSF dan gravitasi. Gravitasi akan 'diterapkan' melalui posisi pasien (tidur, duduk, dll), dalam posisi horizontal, oleh pengaruh kurva dari saluran vertebralis. Banyak faktor yang dikatakan mempengaruhi mekanisme ini. Faktor utama dalam penyebaran anestesi lokal adalah karakteristik fisik CSF dan cairan anestesi lokal yang disuntikkan, teknik yang digunakan serta gambaran umum pasien. Ini saling berkaitan dalam cara yang kompleks.^{21,24,25}

Faktor-faktor yang berperan dalam penyebaran anestesi lokal anestesi spinal adalah:^{21,24,25}

1. Karakteristik anestesi lokal yang disuntikkan: barisitas, volum/dosis/konsentrasi, suhu, viskositas, penambahan obat lain.
2. Teknik yang digunakan meliputi: posisi pasien, tempat suntikan, tipe jarum, dan yang terakhir kateter intratekal.
3. Karakteristik pasien: umur, jenis kelamin, tinggi badan, hamil, volum CSF, berat badan, dan anatomi tulang belakang.

Ada beberapa definisi yang sering disalahartikan. Densitas adalah rasio massa zat untuk *volume*. Ini bervariasi dengan suhu, yang harus ditentukan. *Specific Gravity* adalah rasio kepadatan suatu zat dengan standar. Hal ini biasanya berhubungan dengan larutan anestesi lokal di 200C air pada suhu 40°C. Sedangkan barisitas adalah analog dengan gravitasi, tetapi dinyatakan sebagai rasio kepadatan anestesi lokal dan CSF pada suhu 37°C. Pada suhu 37°C kepadatan rata-rata CSF adalah 1,0003, dengan kisaran 1,0000-1,0006 (± 2 SD). Anestesi lokal disebut hipobarik atau hiperbarik jika barisitas dibawah 0.9990 atau di atas 1.0010.²⁵ Semua cairan anestesi lokal yang digunakan bebas dari cairan glukosa memiliki barisitas yang hipobarik. *Plain* bupivakain memiliki barisitas dari 0.9990, yang berarti bahwa hampir sama dengan hipobarik.^{21,24,25}

Sementara berbagai teknik telah digunakan untuk mengubah barisitas anestesi lokal, penambahan glukosa adalah satu-satunya cara yang digunakan secara rutin. Pilihan yang biasa bagi dokter adalah antara hiperbarik atau sama dengan atau dibawah sedikit dari CSF.^{21,24} Cairan hiperbarik lebih dapat diprediksi, dengan penyebaran yang lebih besar dalam arah gravitasi dan variabilitas kurang.²⁵ Sebaliknya, larutan yang hipobarik menunjukkan variabilitas yang lebih besar dalam segi efek klinis dan kurang dapat diprediksi, sehingga blok dapat terlalu rendah dan tidak memadai untuk operasi atau terlalu tinggi yang menyebabkan efek samping.^{21,24,25}

Penyebaran dari cairan hiperbarik dapat dikaitkan dengan peningkatan insiden efek samping kardiorespirasi, meskipun hal ini tidak selalu terjadi, dan mungkin tergantung pada konsentrasi glukosa.²⁵ Larutan tersedia secara

komersial mengandung glukosa hingga 8%, tetapi sebagian besar bukti menunjukkan bahwa konsentrasi setiap lebih dari 0,8%, akan menghasilkan cairan seperti cairan hiperbarik, tetapi dengan sedikit penyebaran jika konsentrasi glukosa adalah di bawah dari kisaran. Larutan hiperbarik dapat dibuat dengan menambahkan 5% *dextrose* ke larutan hipobarik.^{21,25}

Volume obat suntikan juga berperan besar. Banyak penelitian yang sudah dilakukan untuk menunjukkan efek *volume* berakibat gagal dalam mengubah konsentrasi anestesi lokal, yang berakibat peningkatan dalam pemberian dosis yang diberikan. Ketika efek *volume* (hingga 14 ml) diisolasi dari faktor-faktor lain, kebanyakan studi menunjukkan tidak ada pengaruh yang signifikan pada penyebaran rata-rata meskipun suntikan *volume* yang sangat rendah (1,5-2 ml) dapat mengurangi penyebaran.^{21,24}

Keprihatinan dasar yang sama berlaku untuk studi tentang efek dari dosis yang berbeda, perubahan dalam dosis akan disertai dengan perubahan *volume* atau konsentrasi. Beberapa studi yang dirancang untuk mengendalikan perubahan dalam faktor-faktor lain, yang menunjukkan bahwa peningkatan dosis dikaitkan dengan peningkatan penyebaran. Yang perlu diperhatikan adalah efeknya. Jika tidak ada obat yang disuntikkan tidak akan ada efek, dan kelebihan dosis yang besar (misalnya injeksi intratekal) disengaja selama blok epidural akan menghasilkan spinal total, tapi tidak ada hubungan garis lurus diantara keduanya. Dalam rentang dosis yang biasanya digunakan, atau peningkatan dosis sampai 50 persen, dosis yang disuntikkan akan mengakibatkan peningkatan rata-rata penyebaran blok pada dermatom.^{24,25}

CSF dan anestesi lokal menunjukkan penurunan densitas dengan meningkatnya suhu. CSF memiliki suhu tubuh inti sedangkan cairan anestesi lokal yang diberikan berada pada suhu kamar. Konsekuensi dari efek suhu yang paling nyata dengan cairan terlihat pada bupivakain 0,5%. Bupivakain akan menjadi sedikit hiperbarik pada 24°C (densitas 1,0032 kg.m⁻³), tapi sedikit hipobarik pada 37°C (densitas 0,9984 kg.m⁻³). Bahkan perbedaan kecil seperti pada barisitas dapat menyebabkan pola distribusi yang berlawanan, dan juga dapat menjelaskan

variabilitas yang besar dalam penyebaran bupivakain ketika disuntikkan di 'ruang' (yang mungkin bervariasi) terhadap suhu.²⁵

Glukosa menjadi larutan yang mempengaruhi viskositas serta densitas. Cairan lebih kental menghasilkan penyebaran rata-rata secara signifikan lebih besar dari yang lain. Cairan *plain* yang jauh lebih encer daripada yang mengandung glukosa, mungkin kurang larut dengan CSF.²⁵

Luasnya penyebaran intratekal tidak diubah oleh anestesi lokal yang digunakan, asalkan faktor-faktor lain dikendalikan. Cairan yang mengandung vasokonstriktor menyebar dengan cara yang hampir sama seperti dengan yang tidak ditambahkan dengan vasokonstriktor, meskipun durasi kerja blok dapat diperpanjang. Penambahan obat lain, seperti opioid atau klonidin, memiliki efek ganda. Anestesi lokal yang dicampurkan dengan obat lain sebenarnya dapat berubah menjadi larutan yang hipobarik tetapi efek ini kecil pengaruhnya.²⁵ Penambahan anestesi lokal dengan opioid dapat meningkatkan waktu penyebaran serta memperpanjang efek kerja dari anestesi lokal.^{21,24-26}

Penyebaran anestesi lokal juga tidak terlepas dari teknik yang digunakan. Perbedaan densitas antara CSF dan anestesi lokal yang disuntikkan adalah faktor utama penyebaran obat di ruang tulang belakang. Hal ini terbentuk akibat dari aktivitas gravitasi, cairan hiperbarik (tenggelam) dan hipobarik (melayang), jadi penyebaran obat di CSF tergantung dari interaksi antara densitas obat dan posisi pasien. Misalnya ketika menginginkan obat anestesi hiperbarik menyebar lebih *cephalad* maka pasien akan dibiarkan dalam posisi *head down*. Jika menginginkan penyebaran anestesi lokal hipobarik ke arah *caudal* maka posisi pasien harus dalam keadaan *head up*.^{21,24-26}

Tempat penyuntikan yang lebih tinggi juga meningkatkan kemungkinan penyebaran obat ke arah *cephalad* dibandingkan pada tingkat yang lebih rendah.^{21,24,25} Jenis jarum yang digunakan, sudut dan arah jarum spinal awalnya dinilai mempengaruhi tingkat penyebaran, tetapi efek ini dinilai tidak bermakna dan dinilai tidak ada pengaruhnya. Sebelumnya banyak yang menganggap bahwa *barbotage* dianggap dapat meningkatkan penyebaran anestesi lokal pada anestesi spinal, tetapi ternyata hal ini tidak terbukti. Penyuntikan yang cepat dapat

meningkatkan penyebaran, tetapi efek ini lebih besar pada anestesi lokal yang hipobarik.²⁵

Bagaimana dengan karakteristik pasien, apakah mempengaruhi penyebaran obat. Pada usia yang lebih tua penyebaran dinilai lebih cepat, hal ini dimungkinkan karena pada pasien tua mungkin telah terjadi perubahan anatomi, neurofisiologi, serta kardiovaskular.^{21,25} Belum ada penelitian yang membuktikan hubungan tinggi badan dengan penyebaran obat anestesi lokal. Berat badan awalnya dinilai memiliki hubungan dengan penyebaran obat, hal ini secara teoritis akibat adanya penumpukan lemak di epidural sehingga menekan serta mengurangi produksi CSF, tetapi hasil penelitian terhadap masalah ini masih kontroversial.²⁵

Jenis kelamin mempengaruhi dalam densitas CSF. Pada pria densitas CSF akan mengurangi barisitas dari anestesi lokal. Kehamilan dan pasien yang memiliki tekanan intraabdominal yang tinggi juga berpengaruh terhadap penyebaran obat. Pasien yang memiliki tekanan intraabdomen yang tinggi akan mengurangi *volume* CSF dan menyebabkan anestesi lokal lebih cenderung mudah menyebar ke *cephalad*.^{21,24,25} Pada pasien hamil sensitivitas saraf meningkat oleh karena progesteron juga dibantu oleh lordosis lumbal serta perubahan pada *volume* dan densitas CSF.²⁵

Hal yang sangat penting mempengaruhi penyebaran obat adalah anatomi dari tulang belakang. Kelainan anatomi ini bahkan dapat membuat blok menjadi gagal. Misalnya skoliosis, susah untuk penyebaran blok yang merata bahkan dengan berbaring (*lateral*).²⁵ Kifosis berat atau kifoskoliosis dihubungkan dengan penurunan *volume* CSF dan sering mengakibatkan level anestesi yang lebih tinggi daripada yang diperkirakan, terutama dengan teknik hipobarik dan penyuntikan yang cepat.^{21,25}

2.2.6 Efek fisiologi anestesi spinal

a. Sistem kardiovaskuler

Efek fisiologis yang paling penting dan terprediksi adalah hipotensi yang diperkirakan memiliki angka kejadian 16-33%. Efek yang paling menonjol adalah hipotensi yang disebabkan dilatasi vena, dilatasi kapiler post arteriolar,

penurunan curah jantung sebagai akibat dari penurunan aliran darah balik dan bradikardia.^{21,27}

Pada pasien-pasien yang beresiko tinggi seperti orang usia lanjut dan pada mereka yang dengan disfungsi organ dimana mekanisme autoregulasinya abnormal, suatu penurunan tekanan darah yang ringan sekalipun haruslah dihindari. Hipotensi yang berat bisa mengakibatkan aritmia, blok jantung, iskemia dan kolaps jantung.^{21,27,28}

b. Sistem Saraf

Serabut otonom (diperantarai oleh serabut C) merupakan yang paling sensitif dan diblok paling cepat diikuti oleh serabut sensoris dan kemudian serabut motoris. Pemulihan berlangsung secara berlawanan meskipun berbagai penelitian menyimpulkan kembalinya aktifitas otonom sebelum sensoris. Akibat perbedaan sensitivitas dari serabut saraf terhadap anestesi lokal, level otonom dua segmen lebih tinggi dari pada level sensoris, dan level sensoris lebih tinggi dua segmen dari level motorik. Hal ini disebut perbedaan blokade dan segmen dimana salah satu modalitasnya terblok dan yang lainnya tidak disebut zona blokade diferensial. Level otonom dinilai dengan suhu, sensoris dengan pin prick dan motoris dinilai dengan skala Bromage.^{21,27,28}

c. Sistem respiratoris

SAB yang rendah tidak memberikan efek pada ventilasi. Volume tidal, volume semenit, tekanan oksigen arteri, dipertahankan dengan baik pada individu normal. Ventilasi pada pasien-pasien dengan cadangan respirasi yang kurang, seperti pasien obesitas dan pasien PPOK dapat terjadi kelainan yang bermakna pada fungsi respirasi jika blok cukup tinggi pada tingkat abdominal dan otot interkostal bawah.^{21,27,28}

d. Sistem gastrointestinal

Tonus vagal yang tidak terinhibisi karena blokade simpatis dari Th5-L1 menghasilkan kontraksi usus dengan peristaltik aktif. Hal ini membantu untuk anestesi general pada operasi laparoskopik.^{21,27,28}

e. Traktus urinarius

Anestesi neuroaksial pada blok level lumbal dan sakral memblok baik simpatis maupun parasimpatis ke buli-buli. Hal ini mengakibatkan retensi urin sampai blok menghilang.²⁷

f. Sistem metabolik dan neuroendokrin

Manipulasi operasi membangkitkan respon stress sehingga menyebabkan peningkatan *Adrenocorticotrophic hormone* (ACTH), kortisol, epinefrin, norepinefrin dan *antidiuretic hormone* (ADH) sebagaimana aktivasi dari sistem renin- angiotensin-aldosteron. Hal ini memicu terjadinya hipertensi intra dan pasca bedah, takikardia, hiperglikemia, katabolisme protein, penghambatan respon imun dan fungsi renal yang berubah. Teknik anestesi neuroaksial dapat secara utuh atau parsial menghambat respon ini jika diinisiasi sebelum operasi dan dilanjutkan setelah operasi.^{21,27,28}

2.2.7 Faktor-faktor yang mempengaruhi ketinggian blok

Anestesi spinal telah digunakan sebagai teknik yang sederhana, cepat dan andal dalam berbagai operasi tubuh bagian bawah. Selain blokade saraf sensorik, hal ini juga menyebabkan penghambatan otonom dan motorik secara simultan. Penyebaran cephalad yang jauh lebih tinggi dapat menyebabkan ketidakstabilan hemodinamik akibat simpatektomi bersamaan dengan mual dan muntah serta sesak napas yang disebabkan oleh kelemahan otot perut atau interkostal. Sebaliknya, tinggi blok yang jauh lebih rendah mungkin tidak memenuhi kebutuhan pembedahan dan mungkin memerlukan konversi ke anestesi umum selama operasi berlangsung. Meskipun semakin banyak bukti selama beberapa dekade telah mengungkapkan bahwa terdapat sejumlah faktor yang dapat mempengaruhi penyebaran anestesi intratekal, termasuk isi larutan yang disuntikkan, prosedur klinis, variabel pasien, dan sebagainya.²⁹

Faktor-faktor yang mempengaruhi tinggi blok dijelaskan sebagai berikut:³⁰

1. Faktor obat

a. Barisitas

Barisitas adalah perbandingan densitas larutan anestesi lokal dengan densitas CSF. Secara konvensional didefinisikan pada 37° C karena kepadatan bervariasi berbanding terbalik dengan suhu. Bupivakain biasa

0,5%, misalnya, mungkin isobarik pada 24°C tetapi sedikit hipobarik pada 37°C. Kepadatan CSF adalah 1,00059 g/L. Larutan anestesi lokal yang mempunyai kepadatan sama dengan CSF disebut isobarik, larutan yang mempunyai kepadatan lebih tinggi dari CSF disebut hiperbarik, dan larutan dengan kepadatan lebih rendah disebut hipobarik. Dekstrosa dan air steril biasanya ditambahkan untuk membuat larutan anestesi lokal menjadi hiperbarik atau hipobarik. Solusi hiperbarik memiliki penyebaran yang lebih dapat diprediksi, lebih disukai berpindah ke daerah dependen di kanal tulang belakang. Larutan hipobarik menyebar ke daerah yang tidak bergantung sedangkan larutan isobarik cenderung tidak dipengaruhi oleh gaya gravitasi. Oleh karena itu, pemberian anestesi lokal hiperbarik pada pasien dalam posisi dekubitus lateral akan mempengaruhi sisi dependen. Lengkungan alami kolom vertebral mempengaruhi penyebaran anestesi lokal pada pasien yang ditempatkan pada posisi terlentang horizontal segera setelah pemberian intratekal. Anestesi lokal hiperbarik yang disuntikkan pada sela L3-L4 atau L4-L5 akan menyebar dari ketinggian lordosis lumbal ke bawah menuju lembah kyphosis toraks, menghasilkan tingkat efek anestesi yang lebih tinggi dibandingkan larutan isobarik atau hipobarik.

b. Dosis, volume, dan konsentrasi

Dosis, volume, dan konsentrasi saling terkait erat ($\text{volume} \times \text{konsentrasi} = \text{dosis}$), namun dosis adalah penentu paling andal dalam penyebaran anestesi lokal (dan tinggi blok) larutan isobarik dan hipobarik. Suntikan anestesi lokal hiperbarik terutama dipengaruhi oleh barisitas. Pilihan obat anestesi lokal atau obat tambahan (selain opioid) tidak mempengaruhi penyebaran jika semua faktor lainnya terkontrol. Opioid dapat meningkatkan rata-rata penyebaran, kemungkinan disebabkan oleh peningkatan farmakologis pada tingkat penyebaran yang ekstrim dimana blok anestesi lokal saja bersifat subklinis.

2. Faktor pasien

Banyak faktor pasien yang dapat mempengaruhi jumlah level tulang belakang yang dibius (diblokir) dari anestesi spinal. Faktor-faktor ini meliputi

tinggi badan yang ekstrim (pendek atau tinggi), berat badan (kurus atau obesitas), usia (anak-anak atau orang tua), dan jenis kelamin. Dalam kisaran orang dewasa “berukuran normal”, tinggi badan pasien tidak mempengaruhi penyebaran anestesi spinal. Namun, panjang tulang belakang, yang berhubungan dengan penyebaran anestesi lokal, harus mempengaruhi dosisnya. Meskipun tekanan CSF lumbosakral cukup konstan, volume CSF bervariasi antar pasien, yang mempengaruhi tinggi blokade puncak dan regresi.³² Meskipun tinggi blokade bervariasi secara tidak langsung dengan volume CSF, volume CSF itu sendiri tidak berkorelasi baik dengan pengukuran antropomorfik sederhana selain berat badan. Peningkatan massa perut pada pasien obesitas, dan kemungkinan peningkatan lemak epidural, secara teori dapat menurunkan volume CSF sehingga meningkatkan penyebaran anestesi lokal dan tinggi blokade. Kepadatan CSF bervariasi tergantung pada jenis kelamin, status menopause, dan kehamilan (lihat juga Bab 33), namun relevansi klinis dari faktor-faktor ini mungkin tidak penting. Usia lanjut dikaitkan dengan peningkatan tinggi blok. Pada pasien yang lebih tua, volume CSF menurun, sedangkan berat jenisnya meningkat. Lebih lanjut, akar saraf cenderung lebih sensitif terhadap anestesi lokal pada populasi lanjut usia. Pada posisi menyamping, bahu pria yang lebih lebar dibandingkan dengan pinggulnya membuat posisi ini sedikit lebih mengarah ke atas, sedangkan hal sebaliknya terjadi pada wanita. Meskipun demikian, apakah laki-laki benar-benar mengurangi penyebaran cephalad dibandingkan dengan perempuan dalam posisi lateral masih belum jelas. Variasi pada tulang belakang seperti skoliosis dapat membuat penyisipan jarum menjadi lebih sulit namun mempunyai pengaruh yang kecil terhadap penyebaran anestesi lokal jika pasien dalam posisi terlentang. Kyphosis, bagaimanapun, pada pasien terlentang dapat mempengaruhi penyebaran larutan hiperbarik.

3. Faktor prosedur

Penyebaran anestesi lokal dalam ruang subarachnoid tampaknya berhenti 20 sampai 25 menit setelah injeksi; oleh karena itu, posisi pasien adalah hal yang paling penting selama periode ini, terutama pada menit-menit awal. Meskipun kemiringan kepala ke atas sebesar 10 derajat dapat mengurangi penyebaran

larutan hiperbarik tanpa gangguan hemodinamik, kemiringan kepala ke bawah tidak selalu meningkatkan penyebaran bupivakain hiperbarik. Fleksi pinggul yang dikombinasikan dengan posisi Trendelenburg meratakan lordosis lumbal dan meningkatkan penyebaran larutan hiperbarik ke arah cephalad. Sebuah “blok pelana” di mana hanya akar saraf sakral yang dianestesi dapat dicapai dengan dosis kecil anestesi lokal hiperbarik sementara pasien tetap duduk hingga 30 menit. Ketinggian blok lebih luas dengan larutan hipobarik jika diberikan pada pasien dalam posisi duduk. Jenis jarum tertentu dan orientasi lubang dapat mempengaruhi kualitas blok. Dengan larutan hipobarik, penajajaran cephalad pada lubang Whitacre, namun tidak pada Spotte, jarum menghasilkan penyebaran yang lebih besar. Orientasi lubang jarum tidak mempengaruhi penyebaran larutan hiperbarik. Ketika mengarahkan lubang jarum ke satu sisi (dan menggunakan anestesi hiperbarik), blok unilateral yang lebih jelas dicapai lagi ketika menggunakan jarum Whitacre daripada jarum Quincke. Tingkat injeksi tidak mempengaruhi tinggi blok dengan larutan hiperbarik. Dengan larutan isobarik, tinggi blok umumnya semakin tinggi jika semakin tinggi injeksinya. Laju injeksi dan barbotase (aspirasi berulang dan injeksi ulang CSF) dari larutan isobarik dan hiperbarik tidak secara konsisten terbukti mempengaruhi tinggi blok. Suntikan anestesi lokal atau bahkan saline ke dalam ruang epidural setelah anestesi spinal meningkatkan tinggi blok dan akan dibahas kemudian.³⁰

2.2.8 Menilai level blok

Penilaian tinggi blok setelah pemberian blok anestesi regional penting dilakukan untuk menentukan apakah terdapat anestesi yang memuaskan untuk memungkinkan pembedahan dilanjutkan dan dilakukan sesuai standar yang sesuai. Nyeri selama operasi adalah salah satu alasan umum keberhasilan klaim medikolegal. Namun, penilaian tinggi balok bergantung pada pengalaman subjektif dan persepsi pasien, dan hubungan antara tinggi blok yang dinilai dengan sentuhan, tusukan peniti, atau dingin bervariasi. Sejumlah metode digunakan untuk menilai ketinggian blok.³¹

Studi distribusi obat biasanya melibatkan pengukuran konsentrasi dalam kompartemen cairan tubuh yang relevan dari waktu ke waktu. Namun, multiple

sampling cairan serebrospinal pada satu tingkat, apalagi pada beberapa tingkat yang dibutuhkan untuk membangun gambaran distribusi obat melalui theca merupakan penilaian yang tidak praktis. Indikator penyebaran tidak langsung digunakan berdasarkan tes respon neurologis. Beberapa indikator tingkat dan luasnya blok saraf diperlukan sebelum operasi dapat dimulai.³²

Blok sensorik dan motorik serta tanda-tanda vital diukur segera setelah operasi di ruang pemulihan (di mana blok dilakukan). Blokade sensorik setiap saraf dapat dievaluasi dengan metode pinprick pada dermatom sensorik yang berhubungan dengan area sensorik dan dinilai sebagai skor 0 = skor tidak ada sensasi 1 = skor sensasi tumpul 2 = rasa nyeri tajam. Blokade motorik dapat dievaluasi dengan menggunakan skala Bromage yang dimodifikasi dengan penilaian yaitu skor 3 = fleksi siku melawan gaya gravitasi, 2 = fleksi pergelangan tangan melawan gaya gravitasi, 1 = gerakan jari, dan 0 = tidak ada gerakan. Timbulnya blok sensorik didefinisikan sebagai waktu antara pemberian anestesi lokal sampai sensasi tumpul hingga tes pinprick. Waktu onset blok motorik dianggap sebagai waktu antara injeksi hingga skor Bromage 2. Waktu durasi blok sensorik ditentukan sebagai interval waktu onset blok sensorik hingga sensasi nyeri pertama pada tes Pinprick. Durasi waktu blok motorik digambarkan sebagai interval waktu antara kelumpuhan motorik lengkap dan gerakan penuh anggota tubuh.³³

2.2.9 Faktor yang mempengaruhi mula kerja blok

Permulaan anestesi lokal bergantung pada dua faktor: kelarutan lipid dan pKa anestesi lokal. Semakin larut lemak suatu anestesi lokal, semakin besar potensinya. Agar basa anestesi lokal stabil dalam larutan maka diformulasikan sebagai garam hidroklorida. Pada saat itu, molekul berada dalam keadaan larut dalam air sehingga tidak mampu menembus neuron. Oleh karena itu, waktu timbulnya efek lokal anestesi berhubungan langsung dengan proporsi molekul yang berubah menjadi struktur yang larut dalam lemak ketika terkena pH fisiologis (7,4). Proporsi ini ditentukan oleh konstanta ionisasi (pKa) untuk anestesi dan dihitung menggunakan persamaan Henderson-Hasselbalch. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi pKa untuk anestesi lokal, semakin sedikit molekul yang tersedia dalam bentuk larut lemak dan dengan demikian semakin lambat pula permulaan

kerjanya. Inilah sebabnya mengapa lebih sulit untuk menganestesi pasien yang mengalami infeksi, karena pH lingkungan jauh lebih rendah (sekitar pH 5,2) dan hal ini menyebabkan kondisinya larut dalam air. Misalnya, bupivakain adalah anestesi lokal yang paling larut dalam lemak sehingga persentase obat yang terlarut dalam larutan diperlukan lebih rendah untuk menyebabkan blokade saraf dibandingkan dengan anestesi lokal yang kurang larut dalam lemak seperti mepivacaine. Oleh karena itu, untuk kerja yang cepat, semakin rendah pKa suatu anestesi lokal, maka semakin banyak obat yang terionisasi di jaringan normal dan semakin cepat timbulnya blokade.³⁴

Mula kerja dan durasi kerja anestesi lokal dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu pH jaringan, pKa obat, waktu difusi dari ujung jarum ke saraf, waktu difusi menjauh dari saraf, morfologi saraf, konsentrasi obat dan kelarutan obat. Faktor terpenting yang mempengaruhi timbulnya penyakit adalah pH jaringan dan pKa obat. PH mungkin turun di tempat infeksi, yang menyebabkan timbulnya penyakit tertunda atau bahkan dicegah. Secara klinis, tidak ada perbedaan pKa yang signifikan di antara obat-obatan tersebut, kecuali bupivakain, yang memiliki pKa sedikit lebih tinggi sehingga permulaan kerjanya lebih lambat. Kedekatan deposisi anestesi lokal dengan saraf juga dapat menjadi faktor, itulah sebabnya infiltrasi berhubungan dengan onset yang cepat sedangkan blok Gow-Gates relatif lambat. Morfologi saraf merupakan salah satu faktor yang menyebabkan serabut nyeri yang relatif tipis biasanya mudah dianestesi. Dalam batas tertentu, konsentrasi yang lebih tinggi dan kelarutan lipid yang lebih besar sedikit meningkatkan onset. Durasi kerja tergantung pada lamanya obat dapat bertahan di saraf untuk memblokir saluran natrium. Anestesi lokal menyebabkan vasodilatasi, yang menyebabkan difusi cepat menjauhi tempat kerja dan menghasilkan durasi kerja yang sangat singkat secara intraoral bila obat ini diberikan sendiri. Difusi ini dapat dikurangi dengan penambahan vasokonstriktor, biasanya epinefrin. Bupivakain unik karena memberikan anestesi jangka panjang untuk jaringan lunak di lengkung dan pulpa gigi mandibula.³⁵

Secara umum, blok bertahan lebih lama dibandingkan infiltrasi, dan anestesi jaringan lunak bertahan lebih lama dibandingkan anestesi pulpa. Biotransformasi

Amida terjadi terutama di hati. Prilokain juga dimetabolisme di plasma dan ginjal, dan salah satu metabolitnya dapat menyebabkan methemoglobinemia, seperti dibahas di bawah. Ester dibioktransformasi oleh kolinesterase plasma, juga dikenal sebagai pseudokolinesterase. Pasien dengan kelainan genetik defisiensi pseudokolinesterase diperkirakan dapat memetabolisme prokain dengan kecepatan yang jauh lebih lambat. Namun, efek klinis yang diharapkan hanya sedikit kecuali jika dosisnya sangat tinggi.³⁵

2.2.10 Komplikasi anestesi spinal

Anestesi spinal memiliki beberapa kelemahan seperti menimbulkan bradikardia, hipotensi (karena penyumbatan simpatis), yang dapat disembuhkan dengan pengobatan yang tepat; sakit kepala, yang membutuhkan rawat inap yang lebih lama; dan perpanjangan retensi urin. Keuntungan penggunaan anestesi spinal dibandingkan general anestesi yaitu efeknya mulai lebih cepat; lama rawat inap, mual/muntah pada akhir operasi, mortalitas, morbiditas dan kebutuhan analgesik pasca operasi lebih rendah; kepuasan pasien lebih besar, dan memberikan penyumbatan yang lebih terlokalisasi dan intens daripada anestesi epidural.³⁶

Risiko anestesi spinal yang dapat terjadi seperti mual dan muntah bisa terjadi pada anestesi spinal. Bradikardi, disritmia atau bahkan cardiac arrest merupakan komplikasi yang bisa terjadi. Tekanan darah yang turun setelah anestesi spinal biasanya sering terjadi. Hipotensi dapat terjadi pada sepertiga pasien yang menjalani anestesi spinal. Hipotensi ini dapat terjadi karena penurunan venous return ke jantung, penurunan curah jantung dan penurunan resistensi perifer. Jika terjadi hipotensi, setidaknya terdapat empat alternatif cara pencegahan. Empat cara tersebut adalah pemberian vasopresor, modifikasi teknik regional anestesia, modifikasi posisi dan kompresi tungkai pasien, serta pemberian cairan intravena.¹⁸

Anestesi spinal terutama yang berdosisi tinggi dapat menyebabkan paralisis otot pernafasan, abdominal, intercostal. Oleh karena itu, pasien dapat mengalami kesulitan bernafas. Untuk mencegah hal tersebut, perlu pemberian oksigen yang adekuat dan pengawasan terhadap depresi pernafasan yang mungkin terjadi. Premedikasi jarang diberikan terutama pada penderita dengan keadaan umum yang buruk, atau karena keterbatasan waktu. Namun pada beberapa kasus dapat

diberikan premedikasi secara intravena atau intramuskular dengan antikolinergik disertai pemberian antasida, antagonis reseptor H₂ atau metoclopramide. Pemberian obat anti mual dan muntah sangat diperlukan dimana merupakan usaha untuk mencegah adanya aspirasi dari asam lambung.¹⁸

Hipotensi terjadi bila terjadi penurunan tekanan darah sebesar 20–30% atau sistol kurang dari 100 mmHg. Hipotensi merupakan salah satu efek dari pemberian obat anestesi spinal, karena penurunan kerja syaraf simpatis. Apabila keadaan ini terjadi maka cairan intravena dicepatkan, bolus ephedrin 5–15 mg secara intravena, dan pemberian oksigen.¹⁸ Hipotensi setelah blok subarakhnoid diduga disebabkan oleh penurunan resistensi vaskular sistemik atau curah jantung atau keduanya.³⁷

Dengan simpatektomi apa pun, tekanan darah diharapkan menurun akibat peningkatan kapasitansi vena dan penurunan resistensi pembuluh darah perifer. Insiden hipotensi diperkirakan 35%. Bradikardia sekunder akibat blokade saraf kardioakselerator yang dimediasi simpatis (T1-T4) dapat menyebabkan penurunan curah jantung. Insidennya sekitar 13%, dan bradikardia lebih mungkin ditemukan pada anak-anak atau orang dewasa dengan denyut jantung awal kurang dari 60 per menit dan dapat dibalik dengan obat antikolinergik atropin atau glikopirolat. Bahkan pada pasien dengan penyakit jantung iskemik, curah jantung tetap terjaga. Hal ini penting tetapi masih belum jelas berapa tingkat tekanan darah yang sesuai di bawah blok subarakhnoid sehingga praktisi akan selalu memilih untuk mendukung tekanan darah pasien melalui penggunaan obat vasopressor (campuran Ephedrine alfa dan beta agonis dan/atau phenylephrine agonis alfa) dan cairan intravena. Namun, nilai resusitasi cairan intravena dalam mendukung tekanan darah masih diperdebatkan karena redistribusi cepat kristaloid keluar dari ruang intravaskular, preloading pasien dengan kristaloid memiliki manfaat minimal untuk pencegahan hipotensi.¹⁵

Setelah induksi anestesi spinal, dorongan untuk berkemih (fungsi detrusor normal) hilang dalam waktu 60 detik. Pemulihan kemampuan berkemih biasanya tidak kembali sampai anestesi sensorik mengalami regresi ke segmen sakral S3. Penghambatan berkepanjangan dari fungsi detrusor normal dengan penggunaan

anestesi lokal jangka panjang, seperti bupivakain, dapat menyebabkan overdistensi kandung kemih dan retensi urin.³⁸

2.2.11 Anestesi spinal pada prosedur endoskopi urologi

Anestesi spinal populer digunakan untuk bedah urologi endoskopik karena pengenalan dini gejala yang disebabkan oleh overhidrasi, sindrom transurethral resection of prostat (TURP) dan perforasi kandung kemih. Pasien, yang menjadi kandidat untuk bedah urologi endoskopik, seringkali berusia lanjut dan memiliki penyakit kardiovaskular dan pernapasan yang sudah ada sebelumnya. Anestesi spinal dengan lidokain telah dilaporkan menyebabkan sindrom neurologis sementara pada manusia. Tingkat blok sensorik yang diperlukan untuk jenis operasi ini adalah T10. Durasi prosedur pembedahan jarang melebihi 60 menit. Penentu utama perpanjangan dan durasi blok anestesi tergantung pada jenis dan konsentrasi anestesi lokal yang digunakan. Opioid lipofilik (misalnya, fentanyl dan sufentanil) semakin sering diberikan secara intratekal sebagai adjuvant untuk anestesi lokal. Penelitian bertujuan untuk meningkatkan efektivitas anestesi spinal tanpa memperpanjang pemulihan motorik dengan menguji efek dari tiga dosis bupivakain hiperbarik 5, 7,5 dan 10 mg yang ditambahkan ke fentanyl 25 µg, untuk kandung kemih endoskopik dan bedah prostat. Hasil menunjukkan bahwa penggunaan bupivakain dosis rendah (5 mg) yang ditambahkan ke fentanil (25 µg) untuk bedah urologi endoskopik, menghasilkan blok sensorik kerja singkat, tanpa blok motorik dan insidensi efek samping kardiovaskular yang lebih rendah dibandingkan dengan bupivakain 7,5 atau 10 mg dengan fentanil 25 µg.¹²

Banyak operasi transurethral berhasil dilakukan di bawah anestesi spinal. Pada penelitian sebelumnya pada pasien yang menjalani operasi urologi, anestesi spinal dengan bupivakain hiperbarik 12 mg dengan 3 µg dexmedetomidine atau 30 µg clonidine memberikan efek anestesi yang efektif dengan stabilitas hemodinamik yang terjaga. Anestesi spinal menggunakan levobupivakain juga menawarkan efek anestesi yang cukup selama operasi transurethral.³⁹

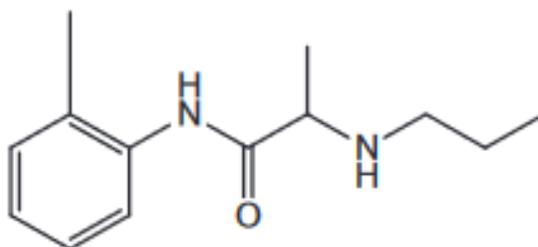
Pada penelitian lain dilaporkan bahwa anestesi spinal dengan anestesi lokal kerja singkat seperti lidokain dan prilokain dapat memberikan waktu pelepasan yang singkat. Namun hubungan lidokain dengan gejala neurologis sementara (TNS)

telah membatasi penggunaan agen ini dalam anestesi spinal. TNS didefinisikan sebagai nyeri atau disestesia di pantat, paha, atau tungkai bawah yang terjadi setelah pemulihan dari anestesi dan di luar area bedah. Bupivakain aman dengan insiden TNS terkait yang sangat rendah, tetapi blok sensorik dan motorik yang berkepanjangan merupakan kerugian untuk prosedur singkat yang membutuhkan pemulihan fungsi motorik yang lebih cepat. Prilokain memiliki potensi dan durasi kerja yang mirip dengan lidokain dan juga dilaporkan memiliki insidensi TNS yang lebih rendah.⁸

2.3 Prilokain

2.3.1 Pengertian dan fungsi prilokain

Prilokain adalah anestesi lokal amida yang telah digunakan selama lebih dari lima dekade untuk anestesi spinal dengan struktur kimia yang ditunjukkan pada Gambar 1.⁴⁰



Gambar 1. Struktur kimia prilokain

Dikutip dari: Katari NK, Jonnalagadda SB. Prilocaine: Mechanisms and application. *Treat Mech Advers React Anesth Analg.* 2021;151–64.

Prilokain tersedia secara komersial sebagai garam hidroklorida yang stabil dan larut dalam air dan secara kimia ditetapkan sebagai N-(2-Methylphenyl)-2-(propylamino) propanamide.⁴¹ Prilokain pertama kali diperkenalkan sekitar tahun 1960 dan telah digunakan untuk infiltrasi, blok saraf perifer, dan anestesi epidural. Prilokain adalah obat short-acting yang luar biasa dan dikaitkan dengan jauh lebih sedikit kasus gejala neurologis transien yang dilaporkan daripada lidokain atau mepivacaine. Sebuah formulasi hiperbarik dari 5% prilokain digunakan sebagai obat standar untuk anestesi spinal di Inggris hingga tahun 1978 dan di Prancis hingga tahun 1998. Obat tersebut kemudian ditarik dari pasar karena alasan komersial dan karena stabilitas larutan yang buruk selama proses pembuatan.

Formulasi larutan biasa 2% saat ini dipasarkan di Jerman (Xylonest 2% – AstraZeneca) untuk pemberian epidural dan intratekal. Formulasi hiperbarik (2% dengan dekstrosa 60 mg/mL) dipasarkan oleh Sintetica sebagai prilokain hyperbar di Swiss, dan oleh perusahaan lain sebagai Prilotekal di Inggris dan Takipril di Jerman, Austria, dan Italia.⁴⁰

Prilokain adalah anestesi lokal tipe amida yang ditandai dengan potensi dan durasi sedang serta onset kerja yang cepat. Tidak seperti lidokain, yang merupakan amina tersier, prilokain adalah amina sekunder, yang memiliki keunggulan relevan dalam hal toksisitas. Prilokain memiliki klirens tertinggi dari semua anestesi lokal amino-amida, lebih dari dua kali klirens lidokain. Bersama dengan volume distribusi yang lebih besar, menyebabkan konsentrasi plasma prilokain jauh lebih rendah dibandingkan dengan lidokain dan mepivacaine setelah anestesi regional. Akibatnya, prilokain mencapai konsentrasi darah yang beracun sangat jarang terjadi, dan dosis maksimum yang disarankan adalah sekitar dua kali lipat dosis maksimum lidokain.⁴²

2.3.2 Indikasi dan kontraindikasi prilokain

Prilokain hiperbarik diindikasikan pada pasien dewasa yang akan menjalani prosedur bedah durasi pendek . Kontraindikasi prilokain meliputi defisiensi glukosa-6-fosfatase: risiko methaemoglobinaemia lebih besar, pada beberapa pasien dengan penyakit kardiovaskular, porfiria, pada pasien yang menggunakan antimalaria: risiko methaemoglobinaemia lebih besar dan pada pasien yang menggunakan sulfonamid: risiko Methaemoglobinaemia lebih besar.⁴³

2.3.3 Mekanisme aksi prilokain

Prilokain, agen anestesi lokal, umumnya digunakan untuk mengurangi rasa sakit pada prosedur bedah yang bekerja secara reversibel dengan memblokir konduksi saraf perifer.⁴⁴ Prilokain memiliki efek anestesi yang sama dibandingkan dengan lidokain.⁴⁵ Prilokain memberikan efek anestesi lokal dengan memblokir saluran natrium tegangan-gated di neuron perifer. Prilokain berdifusi melintasi membran plasma neuronal dalam bentuk dasarnya yang tidak bermuatan. Begitu berada di dalam sitoplasma, prilokain terprotonasi dan bentuk terprotonasi ini masuk dan menghalangi pori saluran natrium berpintu tegangan dari sisi sitoplasma.

Agar hal ini terjadi, saluran natrium harus menjadi aktif terlebih dahulu sehingga mekanisme gating dalam keadaan terbuka. Oleh karena itu prilokain secara istimewa menghambat neuron yang aktif menembak.⁴⁶

Prilokain menunjukkan tindakan farmakologisnya pada membran saraf dan menghentikan pembentukan potensial aksi pada akson saraf dengan memblokir aliran natrium di antara saluran natrium yang terjaga tegangannya di membran akson saraf. Agen anestesi mengikat ke situs tertentu di saluran natrium dan mencegah fluktuasi konformasi dan menyebabkan kerusakan konduksi. Saat reseptor ekstra terisi, secara bertahap menurunkan laju dan derajat depolarisasi hingga konduksi gagal. Penerapan prilokain pada membran saraf, ada rute khusus dalam hilangnya sensasi, itu didasarkan pada berbagai sensitivitas keterlibatan saraf. Serat nyeri pertama diblokir dari tekanan, suhu, dan kinetika motorik.⁴⁵

Munculnya blok sensorik terhadap motorik berbeda dan tergantung pada beberapa aspek, termasuk agen obat dan jenis blok yang dilakukan. Ada dua pandangan memengaruhi mekanisme aksi anestesi lokal yaitu pengamatan Meyer-Overton dan Hipotesis Kesatuan. Hipotesis Meyer-Overton secara terpisah menyatakan bahwa potensi agen anestesi terkait dengan kelarutan lipid dan datang ke Hipotesis Kesatuan menyatakan bahwa semua LA adalah agen yang bervariasi secara kimiawi dan mereka mengembangkan efek anestesi mereka dengan mekanisme yang sama (tidak diketahui). Pada tahun 1984, Franks dan Lieb menunjukkan bahwa jumlah maksimum anestesi umum menghambat luciferase enzim bebas lipid, ditentukan bahwa mereka langsung mengaktifkan protein. Agen anestesi lokal diperlihatkan potensi aksi pemblokiran reversibel pada tingkat saluran natrium dengan menginterupsi konduksi aksonal. Semua tindakan anestesi lokal adalah upaya non-spesifik pada saraf untuk melakukan saluran natrium. Senyawa yang lebih bersifat lipofilik/hidrofobik mengandung potensi tinggi, jangka panjang, dan toksisitas tinggi.⁴⁵

Bagian hidrofobik dalam pori saluran natrium yang mengandung afinitas pengikatan untuk gugus lipofilik/hidrofobik anestesi lokal. Posisi pengikatan terjadi dengan gerbang natrium atau pori dalam posisi terbuka atau terstimulasi, dan anestesi diperlukan sumber ke tempat pengikatannya. Setelah agen anestesi

menstabilkan saluran natrium pada keadaan tidak aktif, saraf tidak dapat berepolarisasi. Kekuatan dan ikatan antara gugus hidrofobik mempengaruhi aksi terapeutik yang ditunjukkan aksinya.⁴⁵

Anestesi lokal terkait amida didegradasi oleh retikulum endoplasma hepatic. Di hati, prilokain terutama dimetabolisme oleh hidrolisis amida menjadi σ -toluidin dan N-propilalanin. σ -Toluidin kemudian dihidroksilasi menjadi 2-amino-3-hidroksitoluena dan 2-amino-5-hidroksitoluena, metabolit yang bertanggung jawab atas terjadinya methemoglobinemia.¹¹ Dosis tinggi prilokain (>600 mg) diperlukan untuk menyebabkan klinis methemoglobinemia yang nyata pada orang dewasa yang sehat.¹² Dosis rendah prilokain hiperbarik yang digunakan dalam anestesi spinal tidak menghasilkan jumlah σ -toluidin yang cukup sehingga menghindari risiko tambahan bagi pasien.⁴²

Larutan prilokain hiperbarik 2% yang dikembangkan di Swiss oleh Sintetica, mengandung 6% glukosa dan memiliki densitas mulai dari 1,024 hingga 1,027 g/g pada 20°C, sesuai dengan nilai densitas rata-rata 1,021 pada 37°C, lebih tinggi dari densitas cairan serebrospinal pada 37°C. Telah diketahui dengan baik bahwa barisitas dari obat yang disuntikkan terutama mempengaruhi penyebarannya ke tulang belakang. Larutan ini menyebabkan penyebaran yang lebih cepat ke tingkat median dermatom yang lebih tinggi dengan variasi yang lebih sedikit dalam blok sensorik dan motorik maksimum dibandingkan dengan larutan isobarik. Sebuah blok lebih diprediksi dan dapat diandalkan mengikuti setelah hiperbarik dari solusi biasa. Distribusi anestesi spinal hiperbarik juga mempengaruhi durasi blok. Dengan dosis bupivakain hiperbarik yang sama, blok tulang belakang bertahan lebih lama pada pasien dengan blok terbatas. Prilokain hiperbarik 2% memberikan efek blok motorik dan sensorik terbentuk lebih cepat; anestesi diperbaiki lebih awal, dan pasien pulih lebih cepat setelah hiperbarik daripada setelah prilokain polos tulang belakang.⁴² Penggunaan prilokain hiperbarik telah terbukti memiliki onset dan offset yang jauh lebih cepat dan pengurangan waktu untuk berkemih pertama kali dibandingkan dengan prilokain biasa.⁴⁷

2.3.4 Farmakologi prilokain

Prilokain dimetabolisme di hati terutama oleh hidrolisis amida menjadi *s*-toluidin dan *N*-propilalanin; *s*-toluidin kemudian dihidroksilasi menjadi 2-amino-3-hidroksitoluena dan 2-amino 5-hidroksitoluena, metabolit yang menyebabkan methaemoglobinemia.⁴⁰ Prilokain dimetabolisme secara merata di hati dan ginjal dan dieliminasi oleh ginjal dalam bentuk urin, dan tidak dimetabolisme melalui esterase plasma. Hidrolisis prilokain melalui amida membentuk (atau menghasilkan) *O*-toluidine dan *N*-propylalanine. Dua dari senyawa ini selanjutnya mengalami hidroksilasi cincin. Bagian dari *O*-toluidin mengembangkan methemoglobin, baik dalam karakterisasi *in vitro* maupun *in vivo*. Methemoglobin disembuhkan dengan methemoglobin reduktase, dan prosedur ini dapat ditingkatkan dengan metilen biru intravena (1–2 mg/kg). Metabolisme prilokain terjadi pada ginjal dan hati, dan disfungsi hati dan ginjal mungkin memiliki fungsi prilokain. Dibandingkan dengan LA lainnya, kapasitas pengikatan plasma prilokain mungkin bergantung pada konsentrasi obat. Pada 0,5–1,0 mg/mL prilokain, 55% terikat protein. Prilokain melintasi penghalang darah-otak dan penghalang plasenta tampaknya melalui distribusi pasif. Aplikasi termasuk asidosis dan penggunaan stimulan SSP, dan obat penenang mengganggu tingkat CNS prilokain penting untuk mengembangkan efek sistemik dalam tubuh. Pada monyet rhesus, kadar darah arteri sebesar 20 mg/mL telah menjadi ambang untuk aktivitas kejang.

Eliminasi dan waktu paruh prilokain memakan waktu hampir dari 10 menit hingga 2,3 jam. Klirens total adalah 18–64 mL/menit/kg. Setelah metabolisme, obat akan dieliminasi melalui urin. Dalam proses eliminasi, ekstraksi hati, dan biotransformasi keduanya akan memainkan peran kunci dalam anestesi lokal hubungan amino amide. Durasi anestesi terutama terkait dengan tingkat pengikatan protein beberapa LA. Konduksi blokade mempertahankan interaksi anestesi lokal dengan membran protein atau reseptor yang terletak di saluran natrium membran saraf. Agen anestesi yang memiliki afinitas lebih besar untuk berikatan dengan situs reseptor untuk waktu yang lama, membentuk blokade konduksi dengan durasi yang lama.⁴⁵

Konstanta disosiasi (pKa) prilokain adalah 7,9 dan kira-kira 75% terionisasi pada pH jaringan normal 7,4. Oleh karena itu dapat larut dalam air dan berdifusi melalui jaringan dengan onset anestesi yang cepat dan dapat diterima. Karakteristik kelarutan lipid (koefisien partisi) dari prilokain memprediksi potensinya dan dilaporkan lebih rendah dibandingkan anestesi lokal lainnya. Pengikatan protein prilokain (55%) menentukan durasi anestesi dan juga dilaporkan lebih rendah dari anestesi lokal serupa. Karakteristik farmakologis prilokain ini memungkinkan tingkat pembersihan yang lebih tinggi dan volume distribusi yang lebih besar. Jadi, prilokain jarang mencapai konsentrasi darah toksik pada dosis yang biasa diberikan dan memiliki profil efek samping yang rendah.⁴¹

2.3.5 Efek samping prilokain

Prilokain adalah anestesi lokal tipe amida dengan onset cepat dan durasi kerja sedang. Metabolisme prilokain mirip dengan lidokain, dengan cepat dimetabolisme oleh hati dan diekskresikan dalam urin sebagai o-toluidine. Efek merugikan utama dari prilokain adalah produksi methaemoglobinaemia yang tergantung dosis yang mengakibatkan gangguan kapasitas pembawa oksigen. Sianosis dapat terjadi 2-3 jam setelah pemberian. Efek merugikan lokal dan sistemik dari prilokain pada SSP dan jantung mirip dengan lidokain. Prilokain terkadang dapat menyebabkan neurotoksisitas lokal. Dosis dewasa maksimum adalah 400 mg.⁴³ Prilokain menunjukkan toksisitas sistemik paling rendah dari semua anestesi lokal amida dan karena itu berguna untuk anestesi regional intravena. Namun, itu menyebabkan methemoglobinemia (dosis > 500 mg) karena metabolitnya o-toluidine, yang secara signifikan membatasi penggunaannya.⁴⁸ Prilokain juga dilaporkan menyebabkan gejala pernafasan.⁴⁴

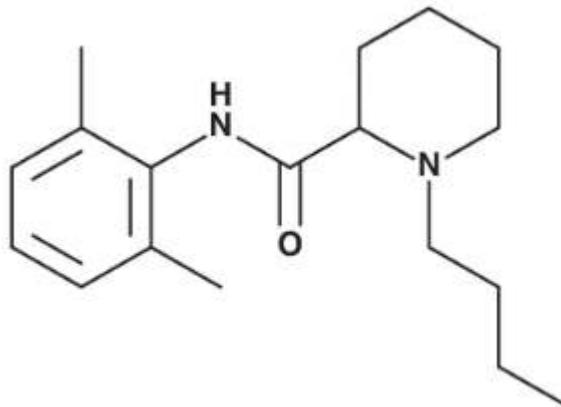
Toksisitas prilokain yang serius dan mengancam jiwa dapat terjadi dengan dosis yang berlebihan, pemberian yang cepat atau salah. Dalam kasus seperti obat dapat berdifusi jauh dari tempat injeksi dan diserap ke dalam sirkulasi sistemik dimana dimetabolisme. Reaksi toksisitas terhadap overdosis prilokain dapat dikaitkan dengan sistem saraf pusat (SSP) yang parah dan toksisitas jantung yang menyebabkan morbiditas dan mortalitas. Prilokain, menekan transmisi saraf dengan memblokir saluran natrium cepat tegangan-gated di jaringan saraf dan menghambat

depolarisasi. Pada awalnya, reaksi rangsang terhadap overdosis prilokain diamati, seperti kedutan otot, tremor, menggigil, dan kejang klonik-tonik. Sistem saraf pusat dan depresi pernafasan mengikuti jika konsentrasi darah prilokain terus meningkat. Rangsangan dan konduktivitas miokard juga dapat ditekan dengan melebihi dosis tinggi. Toksisitas jantung terhadap overdosis prilokain paling sering terlihat sebagai aritmia jantung ektopik dan bradikardia. Hipotensi yang signifikan diamati setelah kontraktilitas jantung tertekan dan vasodilatasi perifer.⁴¹

2.4 Bupivakain

2.4.1 Pengertian dan fungsi bupivakain

Bupivakain (1-Butyl-N-(2,6-dimethylphenyl)-2-piperidinecarboxamide) (Gambar 2) telah menjadi salah satu anestesi lokal yang paling banyak dan sering digunakan, dan terdaftar sebagai obat esensial oleh WHO. Bupivakain termasuk dalam kelas anestesi lokal amino-amida, yang menunjukkan tindakan anestesi melalui pengikatan bagian intraseluler dari saluran natrium tegangan-gated, lebih khusus subunit alfa. Dengan menghambat masuknya natrium ke dalam akson, depolarisasi dan, karenanya, transduksi sinyal nyeri dihambat.⁴⁹



Gambar 2. Struktur kimia bupivakain

Dikutip dari: Steverink JG, Piluso S, Malda J, Verlaan J-J. Comparison of in vitro and in vivo Toxicity of Bupivacaine in Musculoskeletal Applications. *Front Pain Res.* 2021;2.

Bupivakain adalah anestesi lokal yang kuat dengan karakteristik unik dari kelompok amida anestesi lokal. Anestesi lokal digunakan dalam anestesi regional, anestesi epidural, anestesi spinal, dan infiltrasi lokal. Anestesi lokal umumnya

memblokir pembentukan potensial aksi dalam sel saraf dengan meningkatkan ambang eksitasi listrik.⁵⁰ Bupivakain milik keluarga amida, dan strukturnya mirip dengan lidokain. Bupivakain adalah agen kuat yang mampu menghasilkan anestesi berkepanjangan. Durasi kerjanya yang panjang ditambah kecenderungannya untuk memberikan lebih banyak blok sensorik daripada blok motorik telah membuatnya menjadi obat yang populer untuk memberikan analgesia yang berkepanjangan selama persalinan atau selama periode pasca operasi. Bupivakain, seperti lidokain, dapat digunakan untuk anestesi infiltrasi.⁵¹ Bupivakain memiliki onset lambat tetapi durasi kerja yang lama. Oleh karena itu berguna intraoperatif untuk pasien di bawah anestesi umum, untuk mengurangi stimulasi saraf trigeminal yang dapat menyebabkan aritmia, dan memberikan kontrol nyeri berkepanjangan pasca operasi.⁵²

2.4.2 Indikasi dan kontraindikasi bupivakain

Bupivakain adalah anestesi lokal yang diindikasikan pada anestesi kaudal, epidural, dan spinal dan banyak digunakan secara klinis untuk mengatasi nyeri akut dan kronis.⁵³ Kontraindikasi bupivakain meliputi hipersensitivitas terhadap obat atau komponennya, hipersensitivitas terhadap anestesi amida, infeksi di tempat suntikan, blok paraserviks obstetri, anestesi obstetrik menggunakan konsentrasi 0,75%, anestesi regional intravena, dan infus kontinu intraartikular. Dokter harus berhati-hati pada pasien dengan hipersensitivitas terhadap sulfit, gangguan hati (hati membersihkan amida), gangguan ginjal, gangguan fungsi jantung, blok jantung, hipovolemia, hipotensi, dan pasien lanjut usia, lemah, atau sakit akut.⁵⁰

2.4.3 Mekanisme aksi bupivakain

Semua anestesi lokal mengandung tiga komponen struktural: cincin aromatik, gugus penghubung yang merupakan ester (prokain) atau amida (bupivakain), dan gugus amina yang dapat terionisasi. Selain itu, semua anestesi lokal memiliki dua sifat kimia yang menentukan aktivitasnya yaitu kelarutan lipid dan konstanta ionisasi (pKa). Kelarutan lipid menentukan potensi, durasi aksi, dan pengikatan plasma-protein anestesi lokal. Anestesi lokal memasuki serabut saraf sebagai basa bebas netral. Bentuk terionisasi dan bentuk kationik memblokir konduksi melalui interaksinya pada permukaan dalam saluran Na⁺. Selain itu, LA

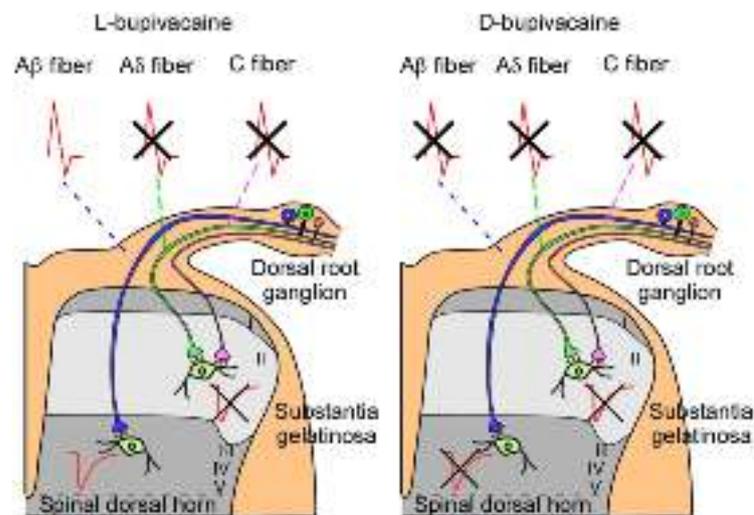
dengan pKa yang lebih rendah memiliki onset aksi yang lebih cepat, yang berarti lebih banyak terdapat dalam bentuk tidak bermuatan, yang membuat difusi lebih cepat ke sisi sitoplasma saluran Na^+ . Saluran Na^+ adalah protein membran yang menyebarkan potensial aksi di akson, dendrit, dan jaringan otot. Subunit alfa, tempat konduksi ion, dan pengikatan anestesi lokal memiliki empat domain serupa, masing-masing dengan enam segmen rentang membran alfa-heliks. Permukaan luar subunit alfa sangat terglisosilasi, yang memungkinkan saluran untuk mengarahkan dengan benar di dalam membran sitoplasma. Berbeda dengan anestesi lokal, toksin kalajengking dan tetrodotoksin memiliki tempat pengikatan pada permukaan ekstraseluler saluran Na^+ . Konduksi impuls saraf melalui pembentukan potensial aksi di sepanjang akson.⁵⁰

Hasil anestesi lokal ketika anestesi lokal mengikat saluran Na^+ dan menghambat permeabilitas Na^+ yang diperlukan untuk potensial aksi. Anestesi lokal secara selektif menghambat saluran Na^+ voltage-gated terbuka. Blokade saluran Na^+ mengakibatkan penurunan atau penghilangan konduksi pada otot polos pembuluh darah, yang menyebabkan relaksasi. Di jantung, aksi tersebut menyebabkan penurunan aktivitas alat pacu jantung dan perpanjangan periode refraktori. Tindakan tersebut unik untuk bupivakain karena penurunan laju disosiasi dari saluran natrium yang tersumbat, yang menyebabkan perpanjangan laju depolarisasi maksimal (V_{max}) dan potensi aritmia ventrikel. Anestesi lokal juga mengikat reseptor beta-adrenergik dan menghambat pembentukan cAMP yang terstimulasi epinefrin, yang dapat menjelaskan refraktori toksisitas CV bupivakain terhadap pedoman resusitasi standar. Dalam sistem saraf pusat (SSP), anestesi lokal dapat menyebabkan peningkatan rangsangan, diikuti oleh depresinya. Jaringan saraf memiliki kerentanan berbeda terhadap anestesi lokal. Arus depolarisasi dalam saraf bergerak di sepanjang nodus Ranvier, dan 2 hingga 3 nodus harus diblokir untuk mengganggu konduksi neuron sepenuhnya. Serat yang lebih kecil memiliki jarak internodal yang lebih kecil dan, oleh karena itu, lebih cepat tersumbat oleh anestesi lokal.⁵⁰

Penelitian secara *in vitro* pada tikus menyatakan bahwa L-bupivakain secara efektif menghambat transmisi berbahaya ke kornu dorsal tulang belakang dengan

menghalangi konduksi potensial aksi melalui serat aferen C dan A δ .⁵⁴ Bupivakain sebenarnya adalah campuran rasemat L- dan D-enansiomer. D-enansiomer bupivakain adalah penyebab di balik efek toksiknya. Hal ini menyebabkan pengembangan L-enansiomer tunggal, seperti L-bupivakain dan ropivacaine. L-bupivakain dinyatakan lebih kuat dalam memblokir informasi sensorik berbahaya daripada bupivakain. Serat δ C yang tidak bermyelin dan A yang bermyelin tipis membawa informasi berbahaya dari pinggiran ke tingkat pusat, sedangkan A β serat terutama mengirimkan informasi taktil. Meskipun potensial aksi yang dihasilkan oleh ketiga jenis serat diblokir oleh ketiga anestesi lokal yang diuji, nilai konsentrasi penghambatan setengah maksimum L-bupivakain rendah untuk A δ dan potensi aksi yang ditimbulkan oleh serat C, menunjukkan penghambatan preferensi impuls pada neuron nosiseptif oleh anestesi lokal. Blokade diferensial dari berbagai jenis saluran natrium oleh anestesi lokal mungkin mendasari perbedaan tersebut. Beberapa anestesi lokal dapat memblokir saluran natrium yang resisten terhadap tetrodotoksin. Distribusi kanal natrium yang resisten terhadap tetrodotoksin dan sensitif terhadap tetrodotoksin di saraf tepi sangat berbeda. Dilaporkan bahwa saluran natrium yang resisten terhadap tetrodotoksin lebih disukai diekspresikan dalam neuron ganglion akar dorsal berdiameter kecil dan berkontribusi pada pembentukan potensial aksi di dalam badan sel dan akson dari neuron ini, yang terutama bersifat nosiseptif. Oleh karena itu, blokade preferensial selektif dari potensial aksi di A δ dan neuron C oleh L-enansiomer L-bupivakain berhubungan dengan efek stereo-selektif dari anestesi lokal pada saluran natrium yang diekspresikan dalam serat tersebut. Lipofilisitas anestesi lokal telah dilaporkan menjadi faktor penentu lain untuk sifat pemblokiran diferensial dari anestesi lokal. Namun, faktor tersebut terutama mempengaruhi farmakokinetik molekul obat daripada jenis saluran natrium yang akan diblokir. Dengan demikian, potensi pemblokiran anestesi lokal pada saluran natrium yang resisten tetrodotoksin di neuron ganglion akar dorsal dilaporkan tidak bergantung pada lipofilisitasnya. L-bupivakain memblokir potensial aksi pada A δ dan neuron C, yang terutama bersifat nosiseptif (Gambar 3). Efek spesifik serat nosiseptif dari L-bupivakain, selain kardiotoxicitas dan neurotoksisitasnya yang rendah, menjadikannya senyawa yang

diinginkan untuk anestesi regional. Hal ini mendukung penggunaan L-bupivakain intraoperatif untuk manajemen nyeri pasca operasi karena efek selektifnya pada A nosiseptif δ dan neuron C.⁵⁴



Gambar 3. Diagram skematik mekanisme penghambatan transmisi nosiseptif di tanduk dorsal tulang belakang oleh bupivakain

Dikutip dari: Uta D, Koga K, Furue H, Imoto K, Yoshimura M. L-bupivacain Inhibition of Nociceptive Transmission in Rat Peripheral and Dorsal Horn Neurons. *Anesthesiology*. 2021;134(1):88–102.

Pada Gambar 3, penghambatan setengah maksimum konsentrasi L-bupivakain lebih rendah untuk A δ dan C neuron ganglion akar dorsal daripada A β neuron. Oleh karena itu, L-bupivakain adalah mampu secara selektif menghambat respons berbahaya di tanduk dorsal tulang belakang yang dimediasi oleh A δ dan C serabut aferen (*kiri*). Namun, konsentrasi hambat setengah maksimum D-bupivakain untuk A β , A δ , dan neuron ganglion akar dorsal C hampir sama. Dengan demikian, D-bupivakain tidak efektif secara selektif menghambat respons berbahaya di kornu dorsal tulang belakang (*Kanan*).⁵⁴

2.4.4 Farmakologi bupivakain

Bupivakain ditawarkan dalam tiga konsentrasi berbeda: 0,25%, 0,5%, dan 0,75%. Administrasi dilakukan dengan infiltrasi lokal (analgesia pasca-bedah), blok saraf perifer (gigi atau prosedur bedah kecil lainnya, operasi ortopedi), anestesi spinal (disuntikkan ke dalam CSF untuk menghasilkan anestesi untuk operasi ortopedi, operasi perut, atau sesar), epidural anestesi/analgesia untuk nyeri persalinan, dan blok kaudal (anestesi dan analgesia di bawah umbilikus, biasanya

untuk bedah anak).⁵⁵ Bupivakain mengikat protein plasma dan memiliki waktu paruh plasma 1,5–5,5 jam. Bupivakain sebagian besar dimetabolisme di hati. Dosis maksimum adalah 2,5 mg/kg.⁵²

Adjuvan sering ditambahkan ke anestesi lokal untuk blok saraf untuk memperpanjang efek anestesi dibandingkan dengan anestesi lokal saja. Agonis alfa 2 seperti clonidine atau dexmedetomidine yang dikombinasikan dengan anestesi lokal telah terbukti meningkatkan durasi anestesi secara signifikan. Selain itu, deksametason, ketika dicampur dengan anestesi lokal untuk blok saraf, juga telah terbukti meningkatkan durasi anestesi, walaupun mekanismenya tidak jelas apakah ini merupakan efek saraf langsung atau hanya efek sistemik dari antiinflamasi steroid. proses. Dengan efek antagonis reseptor N-metil D-aspartatnya, magnesium juga dikaitkan dengan durasi aksi anestesi lokal yang lama untuk blok saraf.⁵⁶

2.4.5 Efek samping bupivakain

Dosis bupivakain tergantung pada prosedur, vaskularisasi jaringan, area, jumlah segmen yang tersumbat, kedalaman atau durasi anestesi yang dibutuhkan, dan kondisi fisik pasien. Bupivakain dapat berinteraksi dengan obat ergot yang digunakan untuk sakit kepala migrain, pengencer darah, antidepresan, atau inhibitor oksidase monoamine. Reaksi imunologi terhadap anestesi lokal jarang terjadi. Reaksi alergi terhadap anestesi lokal tipe amida bebas pengawet jarang terjadi dan biasanya tidak dilaporkan. Respons anafilaksis yang sebenarnya muncul lebih umum dengan anestesi lokal atau pengawet ester; Reaksi anestesi lokal yang mengandung epinefrin sering salah didiagnosis sebagai reaksi alergi. Pasien juga dapat bereaksi terhadap pengawet seperti methylparaben, yang disertakan dengan anestesi lokal.⁵⁰ Beberapa efek samping bupivakain yang lebih umum meliputi mual, muntah, menggigil atau menggigil, sakit kepala, nyeri punggung, pusing, disfungsi seksual, kegelisahan, kecemasan, vertigo, tinitus, penglihatan kabur, tremor yang dapat mendahului efek samping yang lebih parah seperti kejang, sentakan mioklonik, koma, dan kolaps kardiovaskular.⁵⁷

Peningkatan kadar serum bupivakain dapat menyebabkan toksisitas jantung. Secara klinis, ini bermanifestasi sebagai aritmia ventrikel berat dan depresi miokard. Lidokain dan bupivakain dengan cepat memblokir saluran natrium

jantung selama sistolik; namun, bupivakain berdisosiasi jauh lebih lambat daripada lidokain selama diastole. Karena itu, fraksi yang signifikan dari saluran natrium tetap diblokir dengan bupivakain pada akhir diastole. Toksisitas jantung yang disebabkan oleh bupivakain juga dapat dimediasi sebagian secara sentral, karena injeksi langsung bupivakain dalam jumlah kecil ke dalam medula dapat menghasilkan aritmia ventrikel ganas. Pengobatan toksisitas jantung yang diinduksi bupivakain sulit dilakukan, terutama dengan adanya asidosis, hiperkarbia, dan hipoksemia.⁵¹ Bupivakain adalah dinyatakan yang paling kardiotoxik dari anestesi lokal efek kardiotoxik ditingkatkan oleh hipoksia, hiperkapnia, asidosis, dan hiperkalemia. Bupivakain menghambat konduktivitas dan kontraktilitas jantung, dan dapat menyebabkan fibrilasi ventrikel. Bupivakain oleh karena itu tidak boleh digunakan untuk pasien dengan penyakit jantung.⁵²

2.5 Perbandingan penggunaan prilokain hiperbarik dan bupivakain hiperbarik sebagai anestesi spinal

Prilokain hiperbarik 2% pertama kali dibandingkan oleh Ratsch *et al* dengan bupivakain hiperbarik 0,5%. Delapan puluh delapan pasien yang dijadwalkan untuk operasi ekstremitas bawah berlangsung maksimal 45 menit di bawah anestesi spinal dialokasikan secara acak untuk menerima 15 mg bupivakain hiperbarik 0,5% atau 60 mg 2% prilokain hiperbarik. Kedua kelompok sebanding dalam mencapai tingkat analgesik T12 yang dibutuhkan, serta intensitas blok dan waktu onset blok sensorik maksimum. Tingkat analgesik T12 dipertahankan selama 60 menit dengan prilokain versus 120 menit dengan bupivakain, sedangkan regresi blok motorik memakan waktu 135 versus 210 menit dan waktu untuk berkemih spontan masing-masing adalah 306 versus 405 menit untuk prilokain dan bupivakain. Kedua obat studi mencapai kualitas blok sensorik/motor yang setara, memungkinkan anestesi bedah yang memadai selama minimal 1 jam, serta kejadian efek samping yang tidak diinginkan yang sebanding. Namun demikian, prilokain hiperbarik 2% lebih unggul daripada bupivakain hiperbarik 0,5% dalam hal offset yang lebih cepat, waktu yang lebih cepat untuk berkemih spontan pertama, ruang pemulihan yang lebih cepat, dan pelepasan ke rumah.⁴²

Pada penelitian Etriki *et al.* membandingkan anestesi spinal menggunakan prilokain hiperbarik 2% dan bupivakain hiperbarik 0,5% untuk operasi kasus sehari dengan hasil bahwa kelompok prilokain menunjukkan waktu onset blok sensorik ($1,95 \pm 0,36$ menit) dan blok motorik yang lebih cepat ($4,87 \pm 0,7$ menit) dan waktu yang lebih singkat untuk mencapai tingkat blok sensorik maksimal. Kelompok prilokain juga memberikan durasi waktu blok sensorik ($92,4 \pm 2,5$ menit) dan motorik yang lebih singkat ($110,7 \pm 8,8$ menit) dibandingkan kelompok bupivakain (masing-masing $207,6 \pm 10,9$ & $253,9 \pm 19,8$ menit). Kelompok prilokain menunjukkan waktu yang lebih singkat secara statistik untuk duduk ($113,3 \pm 7,7$ menit), berdiri ($121,8 \pm 10,5$ menit), berjalan tanpa bantuan ($130,7 \pm 7,8$ menit) dan berkemih secara spontan ($256,4 \pm 21,5$ menit) dibandingkan dengan waktu yang sesuai dalam bupivakain. Prilokain hiperbarik memberikan waktu onset yang lebih cepat, durasi kerja yang lebih singkat, dan pemulihan pasien lebih awal pada operasi rawat jalan dibandingkan dengan bupivakain hiperbarik pada operasi kasus harian.⁶ Penelitian serupa dilakukan oleh Kaban *et al.* dengan hasil bahwa anestesi spinal kasus harian dengan prilokain hiperbarik + fentanil lebih unggul daripada bupivakain hiperbarik dalam hal resolusi blok sensorik lebih awal dan kesiapan rumah dan kondisi pembedahan sebanding dengan pembedahan perianal.⁵⁸ Perbandingan durasi blok motorik setelah anestesi spinal dengan prilokain atau bupivakain selama operasi caesar elektif telah diteliti dengan hasil bahwa prilokain hiperbarik menginduksi blok motorik yang lebih pendek dan lebih dapat diandalkan daripada bupivakain hiperbarik untuk wanita dengan kehamilan tanpa komplikasi yang menjalani operasi caesar elektif.⁷

Penelitian Cannata *et al.* membandingkan karakteristik blok subarachnoid menggunakan prilokain hiperbarik dengan bupivakain pada pasien rawat jalan yang menjalani reseksi kandung kemih transurethral (TURB). Sebanyak 60 pasien yang menjalani bedah urologi endoskopi menerima anestesi subarachnoid dengan 2% prilokain hiperbarik 60 mg atau 0,5% bupivakain hiperbarik 15 mg dengan hasil bahwa waktu onset blok sensorik dan motorik lebih cepat pada kelompok yang mendapat prilokain. Durasi blok sensorik juga lebih pendek pada prilokain. Waktu untuk pemulihan fungsi motorik penuh lebih pendek setelah pemberian prilokain dibandingkan dengan bupivakain. Insiden efek samping seperti hipotensi dan bradikardia secara signifikan lebih tinggi pada kelompok bupivakain.⁸

