

**PERBANDINGAN ANTARA BLOK SARAF PEKTORALIS II DENGAN  
ANESTESI LOKAL INFILTRASI BUPIVAKAIN ISOBARIK 0,25% 50 mg  
TERHADAP RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT, KADAR INTERLEUKIN-  
6, INTENSITAS NYERI, DAN KEBUTUHAN *RESCUE* OPIOID  
PASCABEDAH PADA PASIEN MASTEKTOMI RADIKAL MODIFIKASI**

(Comparison between Pectoralis II Nerve Block and Local Infiltration Anesthesia  
Using 0.25% Isobaric Bupivacaine 50 mg on Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio,  
Interleukin-6 Levels, Pain Intensity, and Postoperative Rescue Opioid  
Requirements in Patients Undergoing Modified Radical Mastectomy)

**Jokevin Prasetyadhi**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1  
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESI, TERAPI INTENSIF DAN  
MANAJEMEN NYERI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**PERBANDINGAN ANTARA BLOK SARAF PEKTORALIS II DENGAN  
ANESTESI LOKAL INFILTRASI BUPIVAKAIN ISOBARIK 0,25% 50 mg  
TERHADAP RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT, KADAR INTERLEUKIN-  
6, INTENSITAS NYERI, DAN KEBUTUHAN RESCUE OPIOID  
PASCABEDAH PADA PASIEN MASTEKTOMI RADIKAL MODIFIKASI**

**TESIS**

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

**Program Studi  
Ilmu Anestesi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri**

Disusun dan diajukan oleh:

**JOKEVIN PRASETYADHI**

**C135201011**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1  
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESI, TERAPI INTENSIF DAN  
MANAJEMEN NYERI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

## LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

**PERBANDINGAN ANTARA BLOK SARAF PEKTORALIS II DENGAN ANESTESI  
LOKAL INFILTRASI BUPIVAKAIN ISOBARIK 0,25% 50 mg TERHADAP RASIO  
NEUTROFIL-LIMFOSIT, KADAR INTERLEUKIN-6, INTENSITAS NYERI, DAN  
KEBUTUHAN RESCUE OPIOID PASCABEDAH PADA PASIEN MASTEKTOMI  
RADIKAL MODIFIKASI**

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Jokevin Prasetyadhi  
Nomor Pokok : C135201011

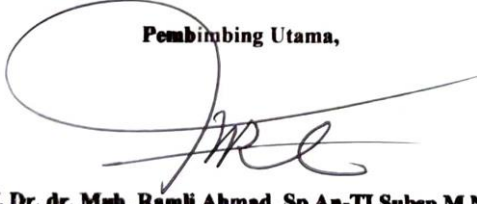
**Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi dan  
Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddia**

Pada tanggal 16 Juli 2024

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,

  
Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-TI, Subsp. M.N(K),  
Subsp. An.O.(K)  
NIP. 19590323 198702 1 001



Pembimbing Pendamping,

  
dr. Syafruddin Gaus, Ph.D, Sp.An-TI, Subsp.  
MN(K), Subsp. N.Am(K)  
NIP. 19631019 199601 1 001



**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul "Perbandingan antara Blok Saraf Pectoralis II dengan Anestesi Lokal Infiltrasi Bupivakain Isobarik 0,25% 50 mg terhadap Rasio Neutrofil-Limfosit, Kadar Interleukin-6, Intensitas Nyeri, dan Kebutuhan *Rescue* Opioid Pascabedah pada Pasien Mastektomi Radikal Modifikasi" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-TI, Subsp. M.N.(K), Subsp. AP(K), Subsp. AO(K) selaku Pembimbing I dan dr. Syafruddin Gaus, Ph.D, Sp.An-TI, Subsp. M.N.(K), Subsp. N.An(K) selaku pembimbing II. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun 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 kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 21 November 2024



Jokevin Prasetyadhi

C135201011

## KATA PENGANTAR

Puji Syukur saya panjatkan kepada Tuhan yang Maha Esa karena atas berkat dan rahmat-Nya dan disertai usaha dan dukungan yang diberikan, penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik. Penelitian ini disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi pada program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Anestesiologi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri Universitas Hasanuddin.

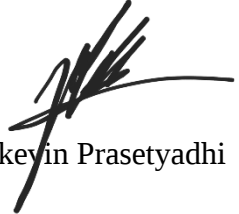
Berkenaan dengan penulisan penelitian ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih untuk bantuan dan dukungan dari banyak pihak yang telah memungkinkan selesainya penyusunan maupun penyajian hasil penelitian ini, kepada :

1. Prof. Dr. dr. Muh. Ramli Ahmad, Sp.An-TI, Subsp. M.N.(K), Subsp. AP(K), Subsp. AO(K) selaku Pembimbing I dan dr. Syafruddin Gaus, Ph.D, Sp.An-TI, Subsp. M.N.(K), Subsp. N.An(K) selaku pembimbing II yang dengan penuh perhatian dan kesabaran meluangkan waktunya untuk memberi masukan dan bimbingan selama penyusunan hasil penelitian ini.
2. Seluruh Dokter Konsulen Departemen Anestesi Universitas Hasanuddin yang telah meluangkan waktunya untuk mengawasi dalam proses penelitian serta telah membagi ilmunya.
3. Kepada seluruh keluarga saya, Ayah, ibu, kakak, dan istri yang mendukung saya dalam proses penyusunan penelitian ini.
4. Pegawai dan staf Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, serta seluruh karyawan yang telah membantu dalam proses penyusunan hasil penelitian ini.
5. Seluruh teman-teman Residen Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terutama yang telah meluangkan waktunya untuk membantu dalam penyusunan penelitian ini. Penulis sangat berterimakasih.

6. Terima kasih juga penulis ucapkan kepada pihak-pihak lain yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Akhir kata, penulis ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu dalam segala pelaksanaan kegiatan dan memohon maaf apabila ada kesalahan yang disengaja maupun tidak disengaja dalam rangkaian tugas penulis. Penulis juga menyadari bahwa dalam penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan. Karena itu, penulis memohon saran dan kritik yang sifatnya membangun demi kesempurnaannya dan semoga bermanfaat bagi kita semua

Makassar, 21 November 2024



Jokeyin Prasetyadhi

## ABSTRAK

JOKEVIN PRASETYADHI. **Perbandingan antara Blok Saraf Pektoralis II dengan Anestesi Lokal Infiltrasi Bupivakain Isobarik 0,25% 50 mg terhadap Rasio Neutrofil-Limfosit, Kadar Interleukin-6, Intensitas Nyeri, dan Kebutuhan *Rescue* Opioid Pascabedah pada Pasien Mastektomi Radikal Modifikasi** (dibimbing oleh Muhammad Ramli Ahmad dan Syafruddin Gaus).

**Pendahuluan.** Manajemen nyeri pascabedah yang adekuat sangat penting untuk meningkatkan kualitas hidup pasien setelah operasi modifikasi mastektomi radikal (MRM). Blok saraf pektoralis II (PECS II) dan anestesi lokal infiltrasi (ALI) merupakan modalitas analgesia multimodal yang dapat digunakan pada pasien MRM. Rasio neutrofil-limfosit (RNL) dan IL-6 dapat berguna untuk menilai respons terapi. Penelitian ini membandingkan blok PECS II dengan AL terhadap RNL pascabedah dan intensitas nyeri pada pasien MRM. **Metode penelitian.** Penelitian ini menggunakan desain uji acak tersamar tunggal. Subjek dibagi menjadi dua kelompok: kelompok 1 (blok PECS II preoperatif) dan kelompok 2 (ALI pascaoperatif). Rasio neutrofil-limfosit dan IL-6 diperiksa 1 jam sebelum operasi (T0), 2 jam (T1), dan 12 jam (T2) pascaoperasi pada kedua kelompok. Intensitas nyeri dinilai pada 0 (T0), 2 (T1), 4 (T2), 6 (T3), 12 (T4), dan 24 (T5) jam pascaoperasi menggunakan *Numeric Rating Scale* (NRS). Waktu hingga pemberian opioid *rescue* pertama dan total kebutuhan opioid dicatat. **Hasil penelitian.** Nilai RNL lebih tinggi pada kelompok 2 di T2 dan T0-T2 ( $p=0,015$  dan  $p=0,013$ ). Kadar IL-6 lebih tinggi pada kelompok 2 di T2 ( $p=0,021$ ). Perubahan RNL dengan kadar IL-6 pada kelompok 2 menunjukkan korelasi positif yang signifikan pada T2-T0 ( $p=0,043$ ). Nilai NRS saat istirahat lebih tinggi pada kelompok 2 di T4 ( $p=0,009$ ) dan T0-T4 ( $p=0,046$ ). Total kebutuhan fentanil dalam 24 jam lebih tinggi pada kelompok 2 ( $p=0,011$ ). **Kesimpulan.** Blok PECS II dapat digunakan secara rutin sebagai salah satu regimen analgesia multimodal untuk manajemen nyeri pascabedah pada pasien MRM.

Kata kunci : anestetik lokal, interleukin-6, mastektomi radikal modifikasi, nyeri pascabedah, otot pektoralis

## ABSTRACT

JOKEVIN PRASETYADHI. **Comparison between Pectoralis II Nerve Block and Local Infiltration Anesthesia Using 0.25% Isobaric Bupivacaine 50 mg on Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Interleukin-6 Levels, Pain Intensity, and Postoperative Rescue Opioid Requirements in Patients Undergoing Modified Radical Mastectomy** (supervised by Muhammad Ramli Ahmad dan Syafruddin Gaus).

**Background.** Adequate postoperative pain management is crucial in improving the quality of life of patients after modified radical mastectomy (MRM) surgery. Pectoralis II nerve block (PECS II) and local infiltration anesthesia (LIA) are multimodal analgesia modalities that can be used in MRM patients. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and IL-6 can be useful in assessing therapeutic response. This study aimed to compare PECS II block with LIA on postoperative NLR and pain intensity in MRM patients. **Method.** This was a single-blind randomized trial design. The subjects were divided into group 1 (preoperative PECS II block) and group 2 (postoperative LIA). Neutrophil-lymphocyte ratio and IL-6 were examined 1 hour before surgery (T0), 2 hours (T1) and 12 hours (T2) post-surgery in both groups. Pain intensity was assessed at 0 (T0), 2 (T1), 4 (T2), 6 (T3), 12 (T4), and 24 (T5) hours postoperatively using the Numeric Rating Scale (NRS). Time until first rescue opioid administration and total opioid requirement were recorded. **Results.** The NLR was higher in group 2 at T2 and T0-T2 ( $p=0.015$  and  $p=0.013$ ). The IL-6 levels were higher in group 2 at T2 ( $p=0.021$ ). Changes in NLR with IL-6 levels in group 2 had a positive and significant correlation at T2-T0 ( $p=0.043$ ). The resting NRS is higher in group 2 at T4 ( $p=0.009$ ) and T0-T4 ( $p=0.046$ ). Total fentanyl requirement in 24 hours is higher in group 2 ( $p=0.011$ ). **Conclusion.** PECS II block can be used routinely as one of the multimodal analgesia regimens for postoperative pain management of MRM patients. PECS II block can be used routinely as one of the multimodal analgesia regimens for postoperative pain management of MRM patients.

**Keywords:** interleukin-6, local anesthetic, modified radical mastectomy, pectoralis muscle, postoperative pain

## DAFTAR ISI

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| SAMPUL .....                                                        | i    |
| HALAMAN JUDUL.....                                                  | ii   |
| LEMBAR PENGESAHAN .....                                             | iii  |
| PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....                                     | iv   |
| KATA PENGANTAR .....                                                | v    |
| ABSTRAK.....                                                        | vii  |
| DAFTAR ISI.....                                                     | ix   |
| DAFTAR GAMBAR .....                                                 | xiii |
| DAFTAR TABEL .....                                                  | xiv  |
| BAB I.....                                                          | 1    |
| PENDAHULUAN .....                                                   | 1    |
| 1.1. Latar Belakang .....                                           | 1    |
| 1.2. Rumusan Masalah .....                                          | 4    |
| 1.3. Hipotesis.....                                                 | 4    |
| 1.4. Tujuan Penelitian.....                                         | 4    |
| 1.5. Manfaat Penelitian.....                                        | 5    |
| BAB II.....                                                         | 6    |
| TINJAUAN PUSTAKA .....                                              | 6    |
| 2.1. Nyeri Pascabedah .....                                         | 6    |
| 2.1.1. Definisi.....                                                | 6    |
| 2.1.2. Fisiologi nyeri .....                                        | 7    |
| 2.1.3. Patofisiologi nyeri pascabedah .....                         | 8    |
| 2.1.4. Patofisiologi nyeri pascabedah di tingkat molekuler.....     | 12   |
| 2.1.5. Aspek imun nyeri pascabedah .....                            | 16   |
| 2.1.6. Respon stres pembedahan.....                                 | 16   |
| 2.1.7. Pengukuran nyeri .....                                       | 18   |
| 2.1.8. Penanganan nyeri pascabedah dengan analgesia multimodal..... | 19   |
| 2.2. Blok Saraf Pektoralis.....                                     | 20   |

|                                                          |    |
|----------------------------------------------------------|----|
| 2.2.1. Definisi.....                                     | 20 |
| 2.2.2. Indikasi.....                                     | 21 |
| 2.2.3. Kontraindikasi.....                               | 21 |
| 2.2.4. Teknik .....                                      | 21 |
| 2.2.5. Komplikasi.....                                   | 22 |
| 2.3. Anestesi Lokal Infiltrasi .....                     | 22 |
| 2.3.1. Definisi.....                                     | 22 |
| 2.1.1. Prosedur .....                                    | 23 |
| 2.1.2. Komplikasi.....                                   | 24 |
| 2.1.3. Pemilihan anestetik lokal .....                   | 24 |
| 2.4. Interleukin-6 .....                                 | 26 |
| 2.4.1. Peran IL-6 pada Inflamasi.....                    | 26 |
| 2.4.2. Peran IL-6 pada mekanisme nyeri .....             | 28 |
| 2.4.3. Efek anestesi lokal pada inflamasi dan nyeri..... | 30 |
| 2.5. Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL).....                 | 31 |
| 2.5.1. Peran RNL pada pembedahan.....                    | 34 |
| BAB III .....                                            | 36 |
| KERANGKA TEORI .....                                     | 36 |
| BAB IV .....                                             | 37 |
| KERANGKA KONSEP.....                                     | 37 |
| BAB V.....                                               | 38 |
| METODE PENELITIAN.....                                   | 38 |
| 5.1. Desain Penelitian .....                             | 38 |
| 5.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....                   | 38 |
| 5.3. Populasi .....                                      | 38 |
| 5.4. Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel.....  | 38 |
| 5.5. Perkiraan Besaran Sampel.....                       | 38 |
| 5.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....                 | 39 |
| 5.6.1. Kriteria inklusi .....                            | 39 |
| 5.6.2. Kriteria eksklusi.....                            | 39 |
| 5.6.3. Kriteria <i>drop-out</i> .....                    | 40 |

|                                                            |    |
|------------------------------------------------------------|----|
| 5.7. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik .....              | 40 |
| 5.8. Metode Kerja .....                                    | 40 |
| 5.8.1. Alokasi sampel.....                                 | 40 |
| 5.8.2. Cara kerja.....                                     | 40 |
| 5.10. Identifikasi Variabel dan Klasifikasi Variabel ..... | 43 |
| 5.10.1. Identifikasi variabel .....                        | 43 |
| 5.10.2. Klasifikasi variabel .....                         | 43 |
| 5.11. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....     | 44 |
| 5.12. Pengolahan dan Analisa Data .....                    | 46 |
| 5.13. Jadwal Penelitian .....                              | 46 |
| 5.14. Alur Penelitian.....                                 | 48 |
| 5.15. Personalia Penelitian .....                          | 49 |
| BAB VI .....                                               | 50 |
| HASIL PENELITIAN.....                                      | 50 |
| 6.1. Karakteristik Subjek Penelitian .....                 | 50 |
| 6.2. Rasio Neutrofil-Limfosit .....                        | 50 |
| 6.3. Interleukin-6 .....                                   | 52 |
| 6.4. Intensitas Nyeri.....                                 | 53 |
| 6.5. Kebutuhan <i>Rescue</i> Opioid .....                  | 55 |
| 6.6. Kejadian Mual dan Muntah.....                         | 56 |
| BAB VII.....                                               | 57 |
| PEMBAHASAN .....                                           | 57 |
| 7.1. Karakteristik Subjek Penelitian .....                 | 57 |
| 7.2. Rasio Neutrofil-Limfosit .....                        | 57 |
| 7.3. Interleukin-6 .....                                   | 59 |
| 7.4. Intensitas Nyeri.....                                 | 60 |
| 7.5. Kebutuhan <i>Rescue</i> Opioid .....                  | 62 |
| 7.6. Kejadian Mual dan Muntah.....                         | 62 |
| 7.7. Keterbatasan Penelitian .....                         | 63 |
| BAB VIII.....                                              | 64 |
| KESIMPULAN .....                                           | 64 |

|                      |    |
|----------------------|----|
| 8.1. Kesimpulan..... | 64 |
| 8.2. Saran .....     | 64 |
| DAFTAR PUSTAKA ..... | 65 |

## DAFTAR GAMBAR

|                                              |    |
|----------------------------------------------|----|
| Gambar 1. Fisiologi nyeri dan analgesia..... | 8  |
| Gambar 2. Mekanisme nyeri nosiseptif. ....   | 12 |
| Gambar 3. Respon inflamasi IL-6.....         | 27 |
| Gambar 4. Peran IL-6 dalam inflamasi. ....   | 28 |
| Gambar 5. Kerangka teori penelitian. ....    | 36 |
| Gambar 6. Kerangka konsep penelitian. ....   | 37 |

## DAFTAR TABEL

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabel 1. Data demografik.....                                                 | 50 |
| Tabel 2. Perbandingan nilai RNL antara kelompok 1 dan 2. ....                 | 51 |
| Tabel 3. Perubahan nilai RNL pada kelompok 1. ....                            | 51 |
| Tabel 4. Perubahan nilai RNL pada kelompok 2. ....                            | 51 |
| Tabel 5. Perbandingan kadar IL-6 antara kelompok 1 dan 2. ....                | 52 |
| Tabel 6. Perubahan kadar IL-6 pada kelompok 1. ....                           | 52 |
| Tabel 7. Perubahan kadar IL-6 pada kelompok 2. ....                           | 52 |
| Tabel 8. Korelasi perubahan nilai RNL dengan kadar IL-6 pada kelompok 1. .... | 53 |
| Tabel 9. Korelasi perubahan nilai RNL dengan kadar IL-6 pada kelompok 2. .... | 53 |
| Tabel 10. Perbandingan selisih NRS diam antara kelompok 1 dan 2. ....         | 54 |
| Tabel 11. Perbandingan selisih NRS gerak antara kelompok 1 dan 2. ....        | 54 |
| Tabel 12. Waktu hingga kebutuhan analgetik <i>rescue</i> pertama. ....        | 55 |
| Tabel 13. Kebutuhan <i>rescue</i> opioid. ....                                | 55 |
| Tabel 14. Kejadian mual dan muntah. ....                                      | 56 |

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang

Kanker payudara merupakan keganasan yang paling banyak terjadi pada wanita, dengan insiden lebih dari 2 juta kasus baru di seluruh dunia pada tahun 2016. Kanker payudara berkontribusi sekitar 25% dari seluruh kanker pada wanita. Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun pasien yang didiagnosis kanker payudara selama tahun 2005-2009 adalah >85% di negara maju.<sup>1</sup> Menurut *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) tahun 2012, angka kejadian kanker payudara tertinggi di ASEAN dimiliki oleh Indonesia, yaitu sebesar 48.998 (40,3 per 100.000) wanita, diikuti oleh Filipina sebesar 18.327 (47), Thailand 13.653 (29,3) dan Malaysia 5.410 (38,7).<sup>2</sup> Menurut Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Nasional tahun 2018, prevalensi kanker payudara di Indonesia adalah sebesar 42,1 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk.<sup>3</sup>

Mastektomi merupakan salah satu operasi onkologi yang paling banyak dilakukan pada wanita di seluruh dunia. Pada suatu survey, dilaporkan bahwa prevalensi mastektomi di Amerika Serikat dari tahun 1994 hingga 2007 meningkat secara perlahan selama masa penelitian (33%–44%).<sup>4</sup> Mastektomi dikaitkan dengan nyeri pascabedah akut sedang hingga berat.<sup>5</sup> Sekitar 36% wanita yang menjalani operasi mastektomi mengalami nyeri nosiseptif akut, sedangkan antara 25% dan 60% wanita mengalami nyeri kronis yang dikenal sebagai sindrom nyeri pascamastektomi.<sup>1,6</sup> *International Association for Study of Pain* (IASP) mendefinisikan sindrom nyeri pascamastektomi sebagai nyeri kronis (durasi lebih dari 3 bulan) di bagian dada anterior, aksila, dan/atau lengan atas.<sup>1</sup> Penanganan nyeri pascabedah sangat penting untuk mengurangi respons stres metabolik dan endokrin, perlindungan fungsi kognitif, mempersingkat waktu mobilisasi dan rehabilitasi, mengurangi biaya dan lama rawat inap di rumah sakit, serta mencegah perkembangan nyeri kronis. Oleh karena itu, penanganan nyeri pascabedah yang

baik memberikan dampak yang signifikan terhadap prognosis dan kualitas hidup pasien.<sup>7,8</sup>

Pedoman *Procedure Specific Postoperative Pain Management* (PROSPECT) terkait operasi payudara onkologis memberikan tingkat rekomendasi berdasarkan tingkat bukti keseluruhan untuk berbagai intervensi dalam penanganan nyeri pascabedah.<sup>9</sup> Seiring dengan meningkatnya popularitas program *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS), mulai disadari pentingnya analgesia yang adekuat sekaligus mengurangi efek samping terkait opioid pada pasien yang menjalani operasi payudara. Berbagai teknik seperti anestesi lokal infiltrasi (ALI) dan anestesi regional telah menjadi pilihan yang ideal untuk memberikan analgesia yang adekuat setelah operasi kanker payudara dengan anestesi umum.<sup>5,6,10</sup> Manfaat dari penerapan pedoman PROSPECT dan program ERAS termasuk pengurangan mual dan muntah pascabedah serta analgesia pascabedah yang berkepanjangan.<sup>10</sup>

Meskipun blok paravertebral toraks telah lama dianggap sebagai baku emas analgesia pada operasi kanker payudara, namun blok saraf pektoralis (PECS) telah dilaporkan sebagai teknik anestesi regional yang aman dan sederhana, lebih unggul daripada analgesia sistemik saja, dan tidak lebih inferior daripada blok paravertebral.<sup>5</sup> Blok PECS dan blok PECS yang dimodifikasi (dikenal juga sebagai blok PECS II) adalah blok dengan panduan ultrasonografi yang menargetkan bidang antar fasia antara otot pektoralis mayor dan otot pektoralis minor.<sup>1</sup> Anestesi lokal infiltrasi meliputi pemberian anestetik lokal melalui injeksi secara langsung ke dalam luka pembedahan. Prosedur ini merupakan salah satu modalitas analgesia regional yang paling mudah dilakukan dan dapat menghindari risiko seperti pneumotoraks, cedera pleura, dan injeksi intravaskular volume tinggi.<sup>11</sup> Anestesi lokal infiltrasi juga telah terbukti mengurangi kebutuhan opioid pascabedah dan efek samping yang terkait. Kedua teknik ini relatif mudah untuk dilakukan dan memiliki profil keamanan yang tinggi bagi pasien. Saat ini belum banyak literatur yang membandingkan efektivitas blok PECS dengan ALI dalam memberikan analgesia pascabedah pada mastektomi.<sup>5</sup>

Nyeri pascabedah terjadi sebagai reaksi inflamasi terhadap trauma bedah. Insisi, diseksi, retraksi, dan intervensi bedah lainnya menyebabkan respon mediator inflamasi lokal, menghasilkan peningkatan sensitivitas nosiseptor dan hiperalgesia, sehingga menimbulkan rasa nyeri pascabedah.<sup>7</sup> Interleukin (IL)-6 merupakan sitokin proinflamasi yang mempunyai peran dalam modulasi nyeri. *Janus-activated kinase/signal transducer activator of transcription* (JAK/STAT) adalah jalur transduksi sinyal yang paling banyak dipelajari sebagai respons terhadap reseptor sitokin. Jalur JAK/STAT dapat meningkatkan sensitisasi reseptor nosiseptif dan memperkuat rangsangan nyeri. Prosedur pembedahan menyebabkan peningkatan IL-6 yang besarnya dipengaruhi oleh jenis prosedur pembedahan serta penanganan nyeri pascabedah.<sup>12</sup> Haddadi dkk. menunjukkan bahwa kadar IL-6 serum dapat digunakan sebagai petanda untuk memprediksi kecukupan analgesia pascabedah pada pembedahan herniasi diskus.<sup>13</sup>

Rasio neutrofil-limfosit (RNL) adalah suatu petanda yang belakangan ini meningkat penggunaannya, terutama sebagai faktor prognostik terkait hubungan sistem imun dan beberapa penyakit.<sup>7,14</sup> Nilai RNL pada saat sebelum pembedahan dapat dijadikan sebagai prediktor independen terhadap kejadian komplikasi dan tingkat mortalitas pascabedah. Namun, sebagian besar penelitian hanya dilakukan pada pembedahan jantung atau abdomen.<sup>14</sup> Nilai RNL merupakan petanda yang terjangkau, tersedia secara luas, dan telah terbukti bermanfaat dalam menilai respon terapi.<sup>7</sup>

Berdasarkan penelusuran literatur dan sepengetahuan peneliti, belum ada penelitian yang membandingkan antara blok PECS II dengan ALI pada pasien mastektomi radikal modifikasi (MRM) di Indonesia. Oleh karena itu, berdasarkan latar belakang di atas, peneliti bermaksud untuk meneliti tentang perbandingan antara blok PECS II dengan ALI terhadap nilai RNL, kadar IL-6, intensitas nyeri, dan kebutuhan *rescue* opioid pascabedah pada pasien mastektomi MRM. Kami berhipotesis bahwa pada penelitian ini, nilai RNL, kadar IL-6, intensitas nyeri, dan kebutuhan *rescue* opioid pada pasien pascabedah MRM pada kelompok blok PECS II lebih rendah daripada kelompok ALI.

## 1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini:

1. Apakah terdapat perbedaan nilai RNL pascabedah antara blok PECS II dengan ALI pada pasien MRM?
2. Apakah terdapat perbedaan kadar IL-6 pascabedah antara blok PECS II dengan ALI pada pasien MRM?
3. Apakah terdapat perbedaan intensitas nyeri pascabedah antara blok PECS II dengan ALI pada pasien MRM?
4. Apakah terdapat perbedaan kebutuhan *rescue* opioid pascabedah antara blok PECS II dengan ALI pada pasien MRM?

## 1.3. Hipotesis

Penelitian ini memiliki hipotesis:

1. Nilai RNL pada pasien pascabedah MRM pada kelompok blok PECS II lebih rendah daripada kelompok ALI.
2. Kadar IL-6 pada pasien pascabedah MRM pada kelompok blok PECS II lebih rendah daripada kelompok ALI.
3. Intensitas nyeri pada pasien pascabedah MRM pada kelompok blok PECS II lebih rendah daripada kelompok ALI.
4. Kebutuhan *rescue* opioid pada pasien pascabedah MRM pada kelompok blok PECS II lebih rendah daripada kelompok ALI.

## 1.4. Tujuan Penelitian

- 1) Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah:

Membandingkan pengaruh antara blok PECS II dengan ALI terhadap nilai RNL, kadar IL-6, intensitas nyeri, dan kebutuhan *rescue* opioid pascabedah pada pasien MRM.

## 2) Tujuan Khusus

1. Membandingkan nilai RNL sebelum pembedahan, 2 jam pascabedah, dan 12 jam pascabedah antara kelompok yang diberikan blok PECS II dengan ALI pada pasien MRM.
2. Membandingkan kadar IL-6 sebelum pembedahan, 2 jam pascabedah, dan 12 jam pascabedah antara kelompok yang diberikan blok PECS II dengan ALI pada pasien MRM.
3. Membandingkan nilai intensitas nyeri pada jam ke-0, 2, 4, 6, 12, dan 24 pascabedah yang dinilai dengan skor *Numeric Rating Scale* (NRS) antara kelompok yang diberikan blok PECS II dengan ALI pada pasien MRM.
4. Membandingkan total kebutuhan *rescue* opioid dalam 24 jam pascabedah antara kelompok yang diberikan blok PECS II dengan ALI pada pasien MRM.

## 1.5. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah tentang analgesia multimodal pada pasien MRM.
2. Dapat diterapkan secara klinis sebagai salah satu teknik analgesia multimodal pascabedah pada pasien MRM.
3. Dapat digunakan sebagai referensi untuk penelitian lebih lanjut mengenai analgesia multimodal pada prosedur MRM.
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan terutama ilmu anestesi.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Nyeri Pascabedah

##### 2.1.1. Definisi

Berdasarkan *International Association for the Study of Pain* (IASP) tahun 2020, nyeri didefinisikan sebagai pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan, atau menyerupai yang berhubungan dengan, kerusakan jaringan aktual atau potensial.<sup>15</sup> Nyeri pada pembedahan abdomen bersifat multifaktorial dan berkaitan dengan komponen parietal (atau somatik) yang berasal dari sayatan bedah dan komponen visceral yang berasal dari peritoneum dan manipulasi dari struktur intraabdomen. Peritoneum adalah organ yang aktif secara metabolik dan merespon terhadap luka pembedahan dengan manifestasi pada respons imunologi, inflamasi lokal dan respon inflamasi sistemik. Peritoneum terdiri dari nosiseptor yang diaktifkan oleh cedera pada tindakan pembedahan dan peradangan intraperitoneal serta berkontribusi terhadap nyeri visceral. Jalur nyeri neuroimunohumoral yang terlibat dalam pembedahan abdomen termasuk saraf somatik dan otonom seperti serat aferen nervus vagus abdomen. Aktivasi parasimpatis telah terbukti mempengaruhi hasil perioperatif, seperti berkurangnya tonus vagal, menambah peradangan dan meningkatkan disfungsi gastrointestinal.<sup>16</sup>

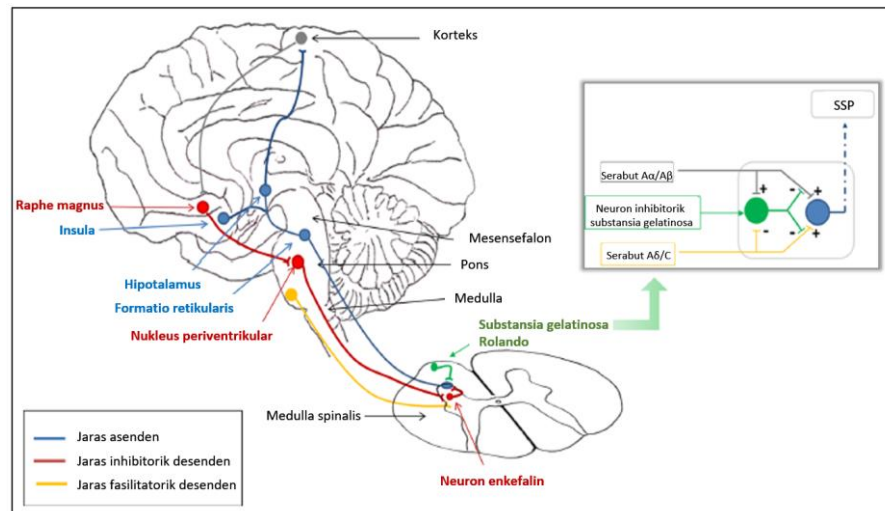
Nyeri dianggap sebagai naluri alamiah manusia manusia serta pengalaman emosional yang terkait dengan kerusakan jaringan aktual maupun potensial, dengan tujuan untuk memberitahu mekanisme pertahanan tubuh untuk bereaksi terhadap stimulus untuk menghindari kerusakan jaringan yang lebih lanjut. Sensasi nyeri dikaitkan dengan aktivasi reseptor di serat aferen primer, yang terdiri dari serat C tidak bermielin dan serat A $\alpha$  bermielin. Kedua nosiseptor tetap diam selama homeostasis tanpa adanya rasa sakit dan diaktifkan ketika ada potensi stimulus berbahaya. Persepsi serangkaian peristiwa sensorik diperlukan oleh otak untuk

mendeteksi rasa sakit dan menghasilkan respons terhadap adanya ancaman. Secara umum ada tiga tahap utama dalam persepsi rasa sakit. Tahap pertama adalah sensitivitas nyeri, diikuti oleh tahap kedua di mana sinyal ditransmisikan dari perifer ke kornu dorsalis, yang terletak di sumsum tulang belakang melalui sistem saraf perifer. Terakhir, tahap ketiga adalah terjadinya transmisi sinyal ke otak yang lebih tinggi melalui sistem saraf pusat (SSP), terdapat dua rute untuk transmisi sinyal yang akan dilakukan: jalur asenden dan desenden. Jalur yang menuju ke atas akan membawa informasi sensorik dari tubuh melalui sumsum tulang belakang menuju otak didefinisikan sebagai jalur asenden, sedangkan saraf yang bergerak ke bawah dari otak ke organ refleks melalui sumsum tulang belakang dikenal sebagai jalur desenden.<sup>16</sup>

### **2.1.2. Fisiologi nyeri**

Rangsangan nosiseptif somatik memasuki sumsum tulang belakang melalui akar dorsal saraf tulang belakang dan ditransmisikan sepanjang A bermielin  $\delta$  dan serat C dari sistem anterolateral. Serat aferen ini bersinaps di kornu dorsalis substantia grisea (*gray matter*) tulang belakang, dan kemudian menyilang ke sisi yang berlawanan dan naik melalui kolom putih anterior dan lateral kabel ke talamus. Rangsangan nosiseptif kemudian ditransmisikan ke korteks dan area subkortikal, yang mengaktifkan jalur menurun. Dalam sistem saraf pusat, area yang berperan utama dalam persepsi nyeri dan kodifikasi meliputi formasio retikuler (integrasi pengalaman nyeri), sistem limbik (respon emosional terhadap nyeri), hipotalamus (respon vegetatif dan neuroendokrin terhadap nyeri), dan thalamus (kesadaran nyeri dan reaksi selanjutnya). Persepsi nyeri dimodulasi pada tingkat pusat melalui jalur penghambatan menurun yang disebut sebagai sistem analgesia, terdiri dari jaringan neuron penghambat yang menekan sinyal nyeri sebelum diteruskan ke sistem saraf pusat. Pusat utamanya terletak di daerah periaqueductal dan periventrikular mesencephalon dan di medula, yang mengaktifkan neuron penghambat dari kornu dorsalis sumsum tulang belakang. Beberapa *neurotransmitter* terlibat, terutama enkefalin dan serotonin, yang memediasi penghambatan A presinaptik dan postinaptik  $\delta$  dan serat C pada kornu dorsalis, sehingga rangsang nyeri diblokir

segera setelah memasuki medula spinalis. Persepsi nyeri juga dimodulasi pada tingkat tulang belakang yang menghambat transmisi rangsangan nosiseptif yang masuk sepanjang serat A $\delta$  dan C (gambar 1).<sup>17</sup>



Gambar 1. Fisiologi nyeri dan analgesia.

Dikutip dari: Rivasi G, Menale S, Turrin G, Coscarelli A, Giordano A, Ungar A. The effects of pain and analgesic medications on blood pressure. *Curr Hypertens Rep.* 2022;24(10):385–94.

Berbeda dengan sistem analgesia, ada jalur penurunan yang memfasilitasi, yang berasal dari tingkat supraspinal dan memfasilitasi penyampaian rangsangan nyeri ke otak. Sistem ini merupakan mekanisme pertahanan, yang bertujuan mendorong individu untuk melarikan diri dari situasi yang berpotensi berbahaya. Aktivasi jalur fasilitasi yang abnormal dan persisten dapat terjadi pada beberapa kondisi patologis, yang menyebabkan nyeri kronis dan hiperalgesia, seperti yang seharusnya terjadi pada nyeri otot kronis, nyeri neuropatik, dan migrain.<sup>17</sup>

### 2.1.3. Patofisiologi nyeri pascabedah

Pada dasarnya, mekanisme nyeri dasar mengalami tiga peristiwa yaitu transduksi, transmisi dan modulasi ketika ada rangsangan berbahaya. Tindakan pemotongan dan penanganan jaringan yang terjadi selama pembedahan akan menimbulkan trauma dan peradangan, hal ini akan mengaktifkan nosiseptor. Rangsangan nosiseptif kemudian ditransduksi menjadi impuls listrik yang dibawa ke sumsum tulang belakang melalui serat A $\delta$  dan C aferen primer. Neuron aferen primer sinaps

dengan neuron aferen sekunder di kornu dorsalis sumsum tulang belakang kemudian membawa impuls ke pusat yang lebih tinggi melalui jalur spinothalamikus dan spinoretikularis kontralateral yang merupakan dua jalur nyeri ascenden utama. Ada beberapa proyeksi lebih lanjut ke korteks serebral dan pusat-pusat lain yang lebih tinggi. Proses impuls sentral mengarah pada pengalaman rasa sakit.<sup>16</sup>

Nyeri inflamasi terjadi karena sensitisasi, mediator inflamasi termasuk sitokin, bradikinin dan prostaglandin yang dilepaskan dari sel-sel yang cedera dan inflamasi di lokasi kerusakan jaringan. Nosiseptor menunjukkan plastisitas *reversible* sebagai respons terhadap mediator inflamasi. Ambang aktivasi nosiseptor yang diturunkan, menghasilkan sensitivitas nyeri yang ditingkatkan di lokasi cedera jaringan yang dikenal dengan sensitisasi perifer.<sup>18</sup>

Sistem saraf pusat juga menunjukkan plastisitas dalam menanggapi rasa sakit, dan sinyal rasa sakit dalam sumsum tulang belakang dapat ditingkatkan. Dengan input nosiseptif yang sedang berlangsung, hubungan antara stimulus-respons diubah dan peningkatan rangsangan neuron di sistem saraf pusat mungkin terjadi, yang dikenal sebagai sensitisasi sentral. Secara klinis ini bermanifestasi sebagai peningkatan respons terhadap rangsangan nyeri (hiperalgesia), dan nyeri sekunder terhadap rangsangan taktil yang tidak menyakitkan (alodinia). Faktor risiko nyeri pembedahan telah diidentifikasi dimana beberapa di antaranya tidak dapat dimodifikasi, seperti kecenderungan genetik dan gender. Meskipun demikian, risiko dapat diminimalisir dengan mempertimbangkan pendekatan bedah, manajemen nyeri dan kecenderungan psikologis.<sup>16,18</sup>

Setidaknya terdapat tiga faktor yang mempengaruhi keparahan dan durasi nyeri pasca operasi yaitu adanya rasa sakit yang sudah ada sebelumnya, penggunaan opioid kronis, dan prosedur bedah yang harus dilakukan.<sup>19</sup> Selain itu, prosedur operasi yang menyebabkan terlukanya jaringan perifer mengakibatkan rasa nyeri dengan patofisiologi yang berbeda dari inflamasi murni dan input aferen yang diubah menghasilkan kepekaan terhadap proses sistem saraf pusat dan transmisi

nosiseptif yang dimanifestasikan sebagai rasa sakit dan area hipersensitivitas terhadap rangsangan taktil.<sup>18</sup>

Terminologi nyeri dari IASP mengelompokkan nyeri menjadi 3 jenis yaitu:<sup>20</sup>

1. Nyeri nosiseptif, merupakan nyeri yang timbul dari kerusakan aktual atau ancaman kerusakan pada jaringan non-saraf dan disebabkan oleh aktivasi nosiseptor.
2. Nyeri neuropatik, merupakan nyeri yang disebabkan oleh lesi atau penyakit dari sistem saraf somatosensori.
3. Nyeri nosiplastik, merupakan nyeri yang muncul dari perubahan nosisepsi meskipun tidak ada bukti yang jelas dari kerusakan aktual atau ancaman kerusakan jaringan yang menyebabkan aktivasi nosiseptor perifer atau dasar penyakit maupun lesi sistem somatosensori yang menyebabkan nyeri.

Nyeri nosiseptif merupakan nyeri yang muncul dari kerusakan aktual atau ancaman kerusakan pada jaringan non-saraf dan disebabkan oleh aktivasi nosiseptor. Nyeri nosiseptif merupakan jenis nyeri yang paling umum, salah satunya nyeri akibat pembedahan.<sup>20</sup> Mekanisme nyeri nosiseptif terdiri dari transduksi impuls saraf, konduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi (gambar 2).<sup>21</sup>

Mekanisme nyeri nosiseptif dijelaskan sebagai berikut:<sup>21</sup>

#### 1. Transduksi

Transduksi dimulai ketika terminal perifer dari serat C nosiseptif dan serat A-delta ( $A\delta$ ) didepolarisasi oleh energi mekanik, termal, atau kimiawi yang berbahaya. Selaput terminal ini mengandung protein dan saluran ion tegangan-gated yang mengubah energi termal, mekanik, atau kimia menjadi potensial aksi (AP). Terminal nosiseptor tersebar padat di seluruh kulit dan ditemukan lebih sedikit di periosteum, persendian, tendon, otot, dan paling sedikit di permukaan organ.<sup>21</sup>

#### 2. Konduksi

Konduksi AP adalah fase kedua nosisepsi. Sebuah AP yang dihasilkan di terminal nociceptor dilakukan melintasi proses perifer ke proses pusat yang mendepolarisasi terminal presinaptik. Terminal presinaptik berinteraksi dengan jaringan interneuron dan neuron urutan kedua di kornu dorsalis. Interneuron dapat memfasilitasi atau menghambat transmisi ke second order neuron.<sup>21</sup>

### 3. Transmisi

Transmisi, fase ketiga dimulai ketika AP nosiseptif mencapai terminal presinaptik di kornu dorsalis. AP menyebabkan terminal presinaptik serat A $\delta$  dan C melepaskan berbagai zat pro-nosiseptif ke dalam celah sinaptik. Terminal presinaptik serat-C diketahui melepaskan glutamat yang mengaktifkan reseptor  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol propionat (AMPA) postsinaptik; substansi P (SP), yang mengaktifkan reseptor NK1 postsinaptik; dan peptida terkait gen kalsitonin (CGRP), yang mengaktifkan reseptor CGRP postsinaptik.<sup>21</sup>

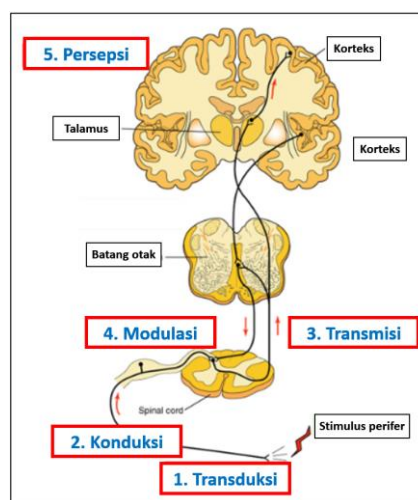
### 4. Modulasi

Modulasi transmisi nosiseptif adalah proses adaptif yang melibatkan mekanisme eksitasi dan penghambatan. Dalam keadaan berfungsi normal, respons neuron urutan kedua dapat ditekan atau difasilitasi bergantung pada peristiwa lain yang penting bagi organisme.<sup>21</sup>

### 5. Persepsi

Persepsi nyeri nosiseptif tergantung pada pemrosesan saraf di sumsum tulang belakang dan beberapa daerah otak. Nyeri menjadi lebih dari sekadar pola potensial aksi nosiseptif saat mencapai otak. Potensi aksi yang naik ke traktus spinothalamikus didekodekan oleh thalamus, korteks sensorimotor, korteks insular, dan cingulate anterior untuk dirasakan sebagai sensasi yang tidak menyenangkan yang dapat dilokalkan ke wilayah tubuh tertentu. Potensi aksi yang naik ke saluran spinobulbar didekodekan oleh amigdala dan hipotalamus untuk menghasilkan rasa urgensi dan intensitas. Hal ini merupakan integrasi sensasi, emosi, dan kognisi yang menghasilkan persepsi kita tentang rasa sakit.

Nyeri tersebut berperan dalam mengirimkan sinyal peringatan untuk melindungi tubuh dari cedera (lebih lanjut) sebagai respons terhadap tekanan kimiawi, panas, atau mekanis yang berbahaya. Reseptor nyeri untuk rangsangan berbahaya ini memiliki ambang yang relatif tinggi, dibandingkan misalnya dengan reseptor taktil. Serat saraf perifer A-delta bermielin terlibat dalam transmisi cepat sinyal berumur pendek ke kornu dorsalis sumsum tulang belakang, yang kemudian meneruskan sinyal ke sistem saraf pusat. Serat saraf perifer C yang tidak bermielin mengirimkan impuls yang lambat dan berumur panjang, misalnya sinyal nyeri nosiseptif yang dipicu oleh mediator inflamasi seperti histamin. Nyeri nosiseptif dapat dibagi lagi menjadi nyeri somatik dan visceral. Nyeri somatik adalah nyeri superfisial atau dalam yang berasal dari jaringan perifer (misalnya kulit, otot, tulang). Nyeri visceral berasal dari perut atau organ tertentu.<sup>20</sup>



Gambar 2. Mekanisme nyeri nosiseptif.

Dikutip dari: Bonezzi C, Fornasari D, Cricelli C, Magni A, Ventriglia G. Not all pain is created equal: basic definitions and diagnostic work-up. *Pain Ther.* 2020;9(1):1–15.

#### 2.1.4. Patofisiologi nyeri pascabedah di tingkat molekuler

Dalam mekanisme molekuler, yang terbukti berperan penting dalam nyeri pascabedah dan trauma adalah sensitisasi sentral. Nyeri pascabedah kebanyakan termasuk nosiseptif. Nyeri ini dapat mengalami eksaserbasi nyeri akut nosisepsi akibat sensitisasi neural sehingga sensasi yang normalnya tidak nyeri atau nyeri

dipersepsikan sebagai nyeri sedang sampai berat dan sampai saat ini dikenal dengan istilah allodinia dan hiperalgesia.<sup>16</sup>

#### a. Hiperalgesia

Hiperalgesia adalah fenomena yang mengacu pada penurunan ambang batas stimulus nyeri baik mekanis maupun termal (hiperalgesia primer). Bila ada kerusakan jaringan atau proses inflamasi, rangsang lemah pada daerah perlukaan, yang dalam keadaan normal tidak menimbulkan nyeri sekarang menjadi nyeri, keadaan ini disebut hiperalgesia primer. Bila rangsang kuat pada daerah sekitar luka yang tampak normal, dirasakan sebagai nyeri yang lebih hebat dan berlangsung lebih lama walaupun rangsangan sudah dihentikan maka keadaan ini disebut sebagai hiperalgesia sekunder. Hiperalgesia primer menghasilkan persepsi yang lebih baik tentang nyeri di lokasi cedera. Mediator nyeri, seperti sitokin dan kemokin, didistribusikan ke reseptor kimiawi di lokasi dan sekitar lokasi trauma untuk menutupi area yang lebih luas daripada area cedera yang sebenarnya. Prostaglandin adalah komponen utama untuk prosedur kepekaan nosiseptor. Karena mediator nyeri berikatan dengan reseptor di sekitar lokasi cedera, hal ini menyebabkan sensitisasi dari jaringan yang tidak terluka yang berdekatan dengan rangsangan mekanik yang umumnya dikenal sebagai hiperalgesia sekunder atau allodynia. Hiperalgesia primer memiliki komponen perifer utama, sedangkan hiperalgesia sekunder disebabkan oleh sensitisasi sentral dan memediasi mekanisme yang berada di dalam SSP.<sup>16</sup>

#### b. Allodinia

Allodinia mengacu pada sensitisasi sentral yang mengarah pada pemicuan respons nyeri yang biasanya tidak memprovokasi timbulnya rasa sakit, seperti sentuhan ringan. Suatu stimulus lemah yang normal tidak menyebabkan nyeri, kini terasa nyeri dan memanjang (nyeri menetap walaupun stimulus sudah berhenti). Sel-sel yang terlibat dalam sensasi mekanik dan nosisepsi adalah sel yang bertanggung jawab untuk allodinia. Setelah cedera saraf perifer, reorganisasi anatomi terjadi dimana hal ini menyebabkan penyebaran serat-A

ke dalam lamina II di DH sumsum tulang belakang, yang awalnya menerima masukan nosiseptor dari serat C. Baik hiperalgesia dan allodinia terjadi karena peningkatan prostaglandin E2 (PGE2) di jaringan yang meradang melalui aktivasi jalur pensinyalan *cyclooxygenase* (COX) di DH medula spinalis.<sup>16</sup>

#### c. Sensitisasi perifer

Paparan berulang terhadap rangsangan noxious akan memicu potensial aksi untuk disebarkan ke terminal pusat melalui neuron sensorik, serta ke terminal perifer melalui cabang akson kolateral, hal ini kemudian menyebabkan depolarisasi membran bersama dengan masuknya  $\text{Ca}^{2+}$  melalui *voltage-operated calcium channels* (VOCC), yang pada gilirannya akan menginduksi *transmitter* yang akan dilepaskan di lokasi cedera dan mengaktifkan nosiseptor sekitarnya. Proses ini dikenal sebagai sensitisasi. Sensitisasi digambarkan sebagai penurunan ambang terhadap rangsangan, Faktanya, hal ini meningkatkan dan memperpanjang respon terhadap rangsangan dapat dimanifestasikan sebagai hiperalgesia primer. Konten intraseluler yang dilepaskan, termasuk ATP, bradikinin (BK), 5-HT, NE, PGE2, *nerve growth factor* (NGF), dan SP pada situs sel yang rusak atau sel inflamasi, dikenal sebagai sup inflamasi, *inflammation soup*. Ada peningkatan konsentrasi proton ( $\text{H}^+$ ) di lokasi cedera, sehingga meningkatkan keasamannya. Semua mediator inflamasi ini terikat dan diaktifkan oleh reseptor yang terletak di postsinaptik neuron. dan selanjutnya meningkatkan sensasi nyeri melalui interaksi antara berbagai messenger sekunder. Misalnya, sel siklik adenosin monofosfat (cAMP)/protein kinase A (PKA) dan aktivitas pensinyalan protein kinase C (PKC)/diacylglycerol (DAG) telah terbukti sangat penting untuk mempertahankan hiperalgesia perifer, sedangkan siklik guanosin monofosfat (cGMP) memainkan peran berlawanan dalam cAMP selama sensitivitas nosiceptor.<sup>16</sup>

Kerusakan jaringan akan menyebabkan pelepasan sejumlah substansi kimia nyeri seperti sitokin (*tumor necrosis factor*/TNF- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ , interleukin-

6), ion  $K^+$ ,  $H^+$ , serotonin, bradikinin, histamin, prostaglandin, dan lain-lain. Substansi nyeri ini akan merangsang nosiseptor di ujung serat saraf  $A\delta$  dan C untuk melepaskan substansi P. Antara substansi nyeri dengan nosiseptor terjadi reaksi umpan balik positif, artinya makin banyak nosiseptor yang dibangkitkan, makin meningkat sensitivitas nosiseptor. Kerusakan jaringan khususnya jaringan lemak akan menyebabkan sekresi asam arakhidonat, yang dengan bantuan enzim COX, akan diubah menjadi prostaglandin, yang merupakan salah satu substansi nyeri yang sangat penting. Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS) pada umumnya merupakan antagonis enzim COX. Pada sensitisasi perifer, terjadi pelepasan mediator primer seperti prostaglandin, 5-hydroxytryptamine, leukotriens, dan bradikinin. Mediator primer ini menstimulasi pelepasan peptida seperti *calcitonin gene-related protein* (CGRP), substansi P, dan kolesistokinin di daerah jaringan yang cedera. Proses lain yang terlibat adalah pelepasan histamin yang menginduksi vasodilatasi serta pelepasan NGF. Refleks simpatis eferen yang menginduksi pelepasan norepinefrin juga termasuk proses yang terlibat dalam sensitisasi perifer.<sup>16</sup>

#### d. Sensitisasi sentral

Stimulus noxious yang berkepanjangan akibat pembedahan/ inflamasi akan mempengaruhi respon saraf pada kornu dorsalis medulla spinalis. Impuls dari nosisepsi perifer berjalan melalui serat  $A\delta$  dan C lalu bersinaps di lamina II dan lamina V medulla spinalis. Serat C juga bersinaps di lamina I. Aktivitas sel-sel di kornu dorsalis akan meningkat seiring dengan lamanya stimulus tersebut. Neuron kornu dorsalis berperan penting dalam proses transmisi dan modulasi suatu stimulus noxious. Neuron kornu dorsalis terdiri atas first-order neuron yang merupakan ujung akhir dari serat aferen pertama dan second-order neuron sebagai neuron penerima dari neuron pertama. Second-order-neuron berperan dalam modulasi dengan cara memfasilitasi atau menghambat stimulus noxious. Sinyal nyeri aferen dari nosiseptor perifer ke neuron tulang belakang kadang-kadang dapat mengaktifkan ambang rendah mechanoseptor di kornu dorsalis, sehingga memperkuat respon saraf pusat terhadap rangsangan berbahaya.

Fenomena ini mempengaruhi sensitivitas sel saraf pada tingkat orde kedua neuron yang dikenal sebagai sensitisasi sentral. Sensitisasi sentral terlibat dalam transisi nyeri akut ke nyeri degeneratif kronis. Seperti yang diamati dengan sensitisasi perifer, hiperalgesia primer adalah manifestasi pertama dari perubahan ambang batas tingkat saraf pusat. Dalam kondisi patologis, reseptor yang biasanya berhubungan dengan respon sensorik terhadap rangsangan seperti sentuhan dapat memperoleh kemampuan untuk menghasilkan nyeri, mengakibatkan hiperalgesia sekunder, suatu aspek penting sensitisasi sentral.<sup>16</sup>

#### **2.1.5. Aspek imun nyeri pascabedah**

Pembedahan merupakan suatu peristiwa yang bersifat bifasik terhadap tubuh yang berimplikasi pada pengelolaan nyeri. Pertama, selama pembedahan berlangsung, terjadi kerusakan jaringan tubuh yang menghasilkan suatu stimulus noksius. Kedua, pada periode pascabedah terjadi respon inflamasi pada jaringan tersebut yang bertanggung jawab terhadap munculnya stimulus noksius. Kedua proses yang terjadi ini, selama dan setelah pembedahan akan mengakibatkan sensitisasi susunan saraf sensorik.<sup>19</sup>

Sekali jaringan telah rusak secara mekanik atau akibat infeksi, iskemia, aktivasi faktor pertumbuhan tumor dan proses autoimun, mediator kimia dilepaskan dari sel-sel yang rusak dan sel sistem imun. Hasilnya berupa “*inflammatory soup*” yang kaya akan sitokin, faktor pertumbuhan, kinin, purin, amine, prostanoide, dan ion, termasuk proton. Beberapa mediator inflamasi dapat mengaktifkan nosiseptor secara langsung dan menyebabkan nyeri. Mediator lainnya bekerja dengan cara menginduksi sensitisasi sistem saraf somatosensoris yang merupakan karakteristik nyeri inflamasi, sehingga jalur nyeri sangat rentan teraktivasi hingga jaringan mengalami resolusi (penyembuhan).<sup>19</sup>

#### **2.1.6. Respon stres pembedahan**

Inflamasi dideskripsikan sebagai respon stereotipik dari jaringan terhadap trauma apapun. Prosesnya dapat dipicu oleh stimulus neuronal, benda asing dan kerusakan jaringan, yang akan mempengaruhi kaskade dari sel dan humoral yang ditujukan

sebagai mekanisme pertahanan jaringan, perbaikan atau pemulihan. Namun, dalam situasi tertentu, respon inflamasi cenderung menjadi berlebihan dan berbahaya karena menyebabkan detruksi jaringan dan penurunan fungsi. Hal ini berkaitan erat dengan produksi dan pelepasan substansi proinflamasi pada jaringan yang mengalami inflamasi, yang secara alami terdapat pada sel-sel yang berperan dalam sistem imun, misalnya granulosit, monosit, makrofag dan limfosit. Sel-sel ini bila diperlukan misalnya terjadi trauma jaringan akan diproduksi dalam jumlah yang besar kemudian dilepaskan ke sirkulasi.<sup>16</sup>

Kerusakan jaringan akan menyebabkan dilepaskannya sejumlah mediator-mediator inflamasi dan substansi berupa sitokin, ion K, H, serotonin, bradikinin, histamin, prostaglandin dan lain-lain. Eksudasi dari pembuluh darah menghasilkan terkumpulnya mediator-mediator tersebut pada daerah trauma. Proses ini memfasilitasi pergerakan leukosit pada permukaan endotel kapiler dan venula. Aktivasi dari sel endotel oleh sitokin proinflamasi menginduksi pengeluaran selektin yang menyebabkan ikatan leukosit pada permukaan endotel. Produksi sitokin yang berlanjut akan menstimulasi sel endotel untuk mengeluarkan *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) yang merupakan molekul-molekul adesi kuat untuk leukosit melekat pada endotel. Leukosit juga secara langsung menghasilkan integrin yang membantunya untuk adesi pada permukaan endotel. Sitokin kemoatraktan (kemokin), produk-produk bakteri dan komponen-komponen komplemen memediasi pergerakan leukosit pada daerah inflamasi. Infiltrasi neutrofil merupakan pertanda utama adanya inflamasi akut, sedangkan limfosit dan monosit merupakan pertanda untuk inflamasi kronik.<sup>16</sup>

Infiltrasi leukosit merupakan hal penting untuk menghilangkan mikroorganisme dan debris, namun di sisi lain leukosit dapat menyebabkan kerusakan akibat adanya produksi oksigen reaktif dan enzim proteolitik. Beberapa penelitian menunjukkan peranan leukosit setelah suatu trauma dalam kejadian iskemi reperfusi. Respon inflamasi merupakan kontrol untuk membatasi infeksi dan memicu terjadinya perbaikan jaringan. Namun perlu diingat bahwa respon inflamasi yang berlebihan

justru dapat menimbulkan kerusakan baik lokal maupun sistemik. Beberapa faktor memainkan peranan penting dalam regulasi dan perbaikan pada respon inflamasi akut. Studi yang terbaru menunjukkan bahwa sistem saraf parasimpatis memiliki peranan dalam regulasi inflamasi akut. Neuron aferen pada jaringan yang rusak atau terinfeksi menunjukkan inflamasi dan menghantarkan informasi ini ke otak melalui nervus vagus. Respon eferen yang muncul adalah pelepasan asetilkolin yang akan berinteraksi dengan reseptor asetilkolin nikotinik pada leukosit untuk memperbaiki respon inflamasi lokal, sehingga secara seimbang akan dikeluarkan sitokin proinflamasi (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-12, IFN gamma) dan sitokin antiinflamasi (IL-10).<sup>22</sup>

#### **2.1.7. Pengukuran nyeri**

Nyeri merupakan masalah yang sangat subjektif yang dipengaruhi oleh psikologis, kebudayaan dan hal-hal lainnya. Karena itu mengukur intensitas nyeri merupakan masalah yang relatif sulit. Pengukuran kualitas nyeri menolong dalam hal terapi yang diberikan dan penilaian efektivitas pengobatan. Definisi nyeri yang jelas sangat dibutuhkan karena nyeri memberikan gambaran kerusakan jaringan atau kerusakan organ atau reaksi emosional. Ada beberapa macam metode yang umumnya digunakan untuk menilai intensitas nyeri namun yang paling sering digunakan dalam praktek sehari-hari adalah NRS.<sup>20</sup>

Penilaian nyeri dengan metode NRS ini menggunakan angka-angka dengan bantuan kata-kata untuk menggambarkan *range* dari intensitas nyeri yang dirasakan. Umumnya pasien menggambarkan nyeri dari 0-10, 0-20, atau dari 1-100. 0 menggambarkan tidak ada nyeri sedangkan 10, 20, 100 menggambarkan nyeri yang hebat. Metode ini dapat diaplikasikan secara verbal maupun melalui tulisan, sangat mudah dimengerti dan mudah dilaksanakan.<sup>20</sup>

*Visual Analogue Scale* (VAS) merupakan skala penilaian rasa sakit yang pertama kali digunakan oleh Hayes dan Patterson pada tahun 1921. Skor didasarkan pada pengukuran gejala yang dilaporkan sendiri yang dicatat dengan satu tanda tulisan tangan yang ditempatkan pada satu titik sepanjang garis 10 cm yang mewakili kontinum antara kedua ujung skala “tidak ada rasa sakit” di ujung kiri (0 cm) skala

dan “rasa sakit terburuk” di ujung kanan skala (10 cm). Pengukuran dari titik awal (ujung kiri) skala ke tanda pasien dicatat dalam sentimeter dan ditafsirkan sebagai rasa sakitnya. Nilai tersebut dapat digunakan untuk melacak perkembangan nyeri untuk pasien atau untuk membandingkan nyeri antara pasien dengan kondisi serupa.<sup>23</sup>

#### **2.1.8. Penanganan nyeri pascabedah dengan analgesia multimodal**

Konsep analgesia multimodal sekarang mulai banyak digunakan baik pada tahap sebelum pembedahan, saat pembedahan, dan juga pasca pembedahan. Analgesia multimodal adalah penggunaan lebih dari satu jenis obat analgesik, yang bekerja dengan mekanisme berbeda, dengan harapan akan meningkatkan efek sinergistik untuk menekan rasa nyeri dan juga mengurangi risiko timbulnya efek samping yang ditimbulkan oleh masing-masing golongan obat.<sup>19</sup>

Pada periode pascabedah, penggunaan opioid golongan kerja panjang dibatasi karena tingginya risiko ketergantungan. Penggunaan opioid kerja pendek masih dapat ditoleransi. Contoh obat antagonis *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) adalah golongan ketamine. *N-methyl-D-aspartate* memiliki peran penting dalam sensitisasi sentral. Suatu penelitian menunjukkan bahwa penggunaan ketamine dapat menurunkan angka penggunaan opioid, namun tetap efektif untuk mengatasi nyeri pada pasien pascabedah. Efek sampingnya pun minimal. Selanjutnya, contoh obat golongan *Voltage gated Ca-channel blockers* adalah gabapentin dan pregabalin. Kanal kalsium ditemukan mengalami upregulation pada pembedahan. Kanal ini banyak ditemukan pada medula spinalis. Gabapentin dan pregabalin dapat digunakan dalam analgesia multimodal, terutama pada nyeri pascabedah derajat tinggi. Contoh obat agonis alfa-2 adalah klonidin, yang dapat digunakan sebagai adjuvan dalam analgesia multimodal. Obat ini bekerja sebagai agonis reseptor alpha-2 yang terletak di medulla spinalis dan juga regio supraspinal. Menariknya, efek analgesik obat golongan ini lebih tinggi dibanding asetaminofen, namun bila dibandingkan dengan ketamin dan OAINS efek analgesiknya lebih rendah. Obat ini perlu digunakan secara hati-hati karena efek sampingnya dapat memicu bradikardi dan hipotensi.<sup>24</sup>

Obat yang bekerja untuk mencegah sensitisasi perifer seperti OAINS, asetaminofen, dan kortikosteroid bekerja dengan cara mengurangi mediator inflamasi untuk menimbulkan efek anti-nosiseptif. Perlu diingat, OAINS juga dapat bekerja mengurangi sintesis prostaglandin secara sentral. Penggunaan obat-obatan golongan ini pada saat pascabedah dapat mengurangi penggunaan morfin 24 jam. Sebuah studi menyebutkan bahwa penggunaan asetaminofen dan OAINS secara bersamaan memiliki efek analgesik yang lebih baik dibandingkan penggunaan salah satu agen saja. Pemberian OAINS dan asetaminofen secara intravena (IV) tidak perlu melewati metabolisme tingkat pertama di hepar, sehingga onset kerja obat lebih cepat dan nyeri dapat teratasi secara lebih cepat.<sup>19</sup>

Selain itu, menurut pedoman ERAS, penggunaan OAINS sebagai bagian dari analgesia multimodal direkomendasikan untuk nyeri akut pascabedah dan dapat mengurangi penggunaan opioid. Penggunaan asetaminofen juga direkomendasikan secara regular, dengan dosis 15 mg/kg sampai 1 gram, 4 kali sehari, baik secara oral maupun intravena. Pedoman ERAS juga menyebutkan bahwa penggunaan asetaminofen bersamaan dengan OAINS atau opioid memberikan efek anti-nyeri yang lebih superior dibandingkan penggunaan secara terpisah.<sup>25</sup>

## **2.2. Blok Saraf Pektoralis**

### **2.2.1. Definisi**

Blok saraf pektoralis (PECS) I dan II adalah teknik baru untuk blokade saraf pektoralis, saraf interkostal 3 sampai 6, saraf interkostobrachial dan saraf torasik longus. Blok ini dapat digunakan untuk memberikan analgesia untuk berbagai operasi dinding toraks anterior, dimana yang paling umum adalah operasi payudara. Blanco dkk. pertama kali menggambarkan blok PECS I pada tahun 2011 sebagai blok interfascial bervolume tinggi antara otot pektoralis mayor dan otot pektoralis minor, menargetkan saraf pektoral lateral. Pada tahun 2012, Blanco dkk. memaparkan versi kedua dari blok PECS yang disebut blok PECS yang dimodifikasi atau blok PECS II. PECS II menargetkan bidang interfascial antara

otot pektoralis mayor dan otot pektoralis minor seperti PECS I tetapi juga menargetkan bidang interfascial antara otot pektoralis minor dan otot anterior serratus, yang bertujuan untuk memblokir saraf interkostal 3 hingga 6, interkostobrachial dan saraf torasik longus.<sup>26</sup>

### **2.2.2. Indikasi**

Blok PECS I dan II dapat memberikan analgesia regional untuk berbagai macam prosedur pembedahan termasuk insersi pembesar payudara dan prostesis submuskular, *port*, alat pacu jantung, defibrilator jantung implan, torakotomi anterior, operasi bahu anterior, reseksi tumor, mastektomi, biopsi nodul, dan diseksi aksila.<sup>26</sup>

### **2.2.3. Kontraindikasi**

Penolakan pasien atau infeksi di tempat suntikan merupakan kontraindikasi mutlak untuk melakukan blok PECS. Penggunaan antikoagulan dapat menjadi kontraindikasi relatif terhadap PECS blok I dan II. Pernyataan konsensus ASRA 2018 tidak membahas blok PECS dan penggunaan antikoagulan secara khusus.<sup>26</sup>

### **2.2.4. Teknik**

Blok PECS I memerlukan injeksi anestetik lokal ke antar fasia antara otot pektoralis mayor dan otot minor pektoralis setinggi kosta ketiga untuk blokade saraf dada medial dan saraf dada lateral. Dengan USG, *landmark* utama yang divisualisasikan adalah otot pektoralis mayor, otot pektoralis minor, dan arteri thoracoacromial (cabang pektoral).<sup>26</sup>

Blok PECS II adalah blok PECS I yang dimodifikasi dan dapat dilakukan dengan menggunakan satu batang jarum. Penempatan anestesi lokal di antara pektoralis mayor dan pektoralis minor seperti pada blok PECS I dan kemudian antara pektoralis minor dan serratus anterior. Bagian kedua dari prosedur ini akan memblokir cabang kulit anterior dari saraf interkostal 3 sampai 6, saraf intercostobrachial, dan saraf toraks panjang. Penanda utama untuk diidentifikasi dengan panduan USG adalah otot pektoralis mayor, otot pektoralis minor, serratus anterior, dan arteri thorakoakromial (cabang dada).<sup>26</sup>

Blok PECS I dilakukan pada posisi pasien terlentang, dengan lengan pasien di samping tubuh atau abduksi 90 derajat. Prosesus coracoid pada ultrasound terdapat di bidang paramedian sagital. Batas kaudal *transducer* kemudian dapat diputar secara lateral untuk melihat lintasan jarum. Rotasi ini juga memungkinkan untuk visualisasi cabang dada dari arteri torakoakromial. Bidang interfascial yang benar dikonfirmasi dengan terbukanya ruang antara pektoralis mayor dan pektoralis minor.<sup>26</sup> Blok PECS II dilakukan dengan pasien pada posisi yang sama dengan blok PECS I. Injeksi pertama identik dengan blok PECS I, sedangkan injeksi kedua dilakukan setinggi rusuk keempat. *Transducer* ditempatkan pada garis midclavicular dan miring ke arah inferolateral untuk memvisualisasikan arteri aksilaris, vena aksila, dan kosta kedua. *Transducer* kemudian digerakkan ke lateral sampai otot minor pektoralis, dan otot anterior serratus teridentifikasi. *Transducer* kemudian dipindahkan ke samping sehingga rusuk ketiga dan keempat dapat diidentifikasi. Anestetik lokal kemudian diinjeksi di dua ruang interfascial terpisah. Injeksi pertama sekitar bupivakain 0,25% atau ropivakain 0,5% 0,2 mL/kg diinjeksi di antara pektoralis mayor dan pektoralis minor. Jarum kemudian dimajukan menggunakan panduan ultrasonografi, dan injeksi kedua bupivakain 0,25% atau ropivakain 0,5% 0,2 mL/kg di antara pektoralis minor dan serratus anterior.<sup>26</sup>

#### **2.2.5. Komplikasi**

Komplikasi jarang terjadi dengan penggunaan panduan ultrasound, karena pleura dan pembuluh darah utama terlihat selama prosedur. Komplikasi tersering adalah pneumotoraks, infeksi, toksisitas atau alergi anestetik lokal, tusukan vaskular, dan gagal blok.<sup>26</sup>

### **2.3. Anestesi Lokal Infiltrasi**

#### **2.3.1. Definisi**

Teknik ALI pertama kali dijelaskan oleh Kerr dan Kohan untuk meningkatkan mobilisasi setelah artroplasti pinggul total dan mengurangi rasa sakit dan konsumsi

opiod. Anestesi lokal infiltrasi diperkenalkan sebagai prosedur analgesik inovatif untuk meningkatkan pemulihan setelah artroplasti lutut total primer.<sup>27</sup>

Keuntungan teknik infiltrasi luka adalah keamanan, kesederhanaan, dan peningkatan analgesia pasca operasi, terutama selama mobilisasi. Dalam beberapa tahun terakhir PROSPECT merekomendasikan infiltrasi lokal untuk operasi abdomen (operasi Cesarean, operasi kolorektal, histerektomi, herniorafi), kolesistektomi laparoskopik, operasi payudara onkologi, laminektomi, operasi hallux valgus dan prostatektomi radikal.<sup>9</sup>

Berdasarkan neuroanatomi, teknik infiltrasi yang optimal untuk dinding perut terdiri dari pemberian anestesi lokal ke dalam jaringan peritoneal, muskulofasial, dan subdermal. Prosedur pemberian infiltrasi pada dinding perut di mulai sebelum luka operasi di tutup dengan infiltrasi awal pada jaringan peritoneum, kemudian di lanjutkan bidang muskulofasial, dan terakhir jaringan subdermal.<sup>28</sup>

#### **2.1.1. Prosedur**

Perencanaan injeksi anestetik lokal yang tepat penting untuk mengoptimalkan analgesia. Penting juga untuk memastikan bahwa semua lapisan sayatan bedah disusupi di bawah visualisasi langsung dengan cara yang terkontrol dan teliti. Teknik terbaik adalah menyusup dengan jarum 22-gauge, 1,5 inci. Jarum dimasukkan sekitar 0,5 hingga 1 cm ke dalam bidang jaringan (misalnya bidang peritoneal, muskulofasial, atau subdermal), dan larutan anestesi lokal disuntikkan sambil menarik jarum secara perlahan, yang seharusnya mengurangi risiko injeksi intravaskular. Teknik infiltrasi yang tepat melibatkan penggunaan teknik *fanning* gerakan terus menerus (biasa disebut sebagai teknik jarum bergerak).<sup>29</sup>

Volume anestetik lokal akan tergantung pada ukuran insisi. Volume khas untuk situs bedah infiltrasi akan menjadi 1 sampai 1.5 mL setiap 1 sampai 2 cm sayatan bedah per lapisan. Jadi, untuk sayatan transversal (misalnya Pfannenstiel) untuk histerektomi perut terbuka, yang biasanya sepanjang 12 sampai 15 cm, volume totalnya bisa 60 mL, dengan 20 mL disuntikkan ke bidang peritoneal, 20 mL disuntikkan ke bidang muskulofasial, dan 20mL disuntikkan ke dalam bidang

subdermal. Untuk rekonstruksi dinding perut menggunakan pendekatan pelepasan transversus abdominis, volume total injeksi adalah 100 hingga 150 mL karena area diseksi yang lebih luas.<sup>29</sup>

### **2.1.2. Komplikasi**

Komplikasi setelah ALI jarang terjadi, tetapi beberapa komplikasi yang dapat terjadi berupa toksisitas anestetik lokal, infeksi luka, hematoma, dan memar. Infeksi luka sangat berat menjadi salah satu hambatan utama bagi ALI, tetapi data menunjukkan bahwa risiko infeksi rendah baik pada kelompok aktif (0,7%) dan kontrol (1,2%). Tusukan pembuluh superfisial pada infiltrasi lokal dapat menyebabkan memar superfisial atau hematoma. Memar dapat sembuh secara spontan, tetapi pasien harus diberi tahu pasien tentang risiko tersebut.<sup>27</sup>

Kekurangan dari teknik ALI adalah potensi toksisitas sistemik. Absorpsi anestetik lokal pasca infiltrasi bergantung pada dosis dan vaskularitas dari situs insisi. Anestesi infiltrasi lokal harus dihindari untuk prosedur besar, pada anak kecil dan pasien yang sedang gelisah, terutama mereka yang sebelumnya memiliki reaksi terhadap obat, baik vasovagal atau lainnya. Infiltrasi lokal mendistorsi jaringan yang akan diinsisi atau diperbaiki, yang membuatnya kurang baik digunakan pada area yang membutuhkan keselarasan anatomi yang tepat terkait kosmetik (misalnya pada operasi perbaikan bibir).<sup>30</sup>

### **2.1.3. Pemilihan anestetik lokal**

Memilih agen anestetik lokal, jenis prosedur, lamanya waktu yang diperlukan untuk anestesi, dan farmakodinamik masing-masing obat adalah pertimbangan penting. Agen lidokain, amida, merupakan anestesi infiltratif yang paling umum digunakan dan tersedia dalam beberapa konsentrasi. Prosedur anestesi rata-rata menggunakan larutan 0,5% atau 1%. Konsentrasi lidokain yang lebih tinggi tidak meningkatkan onset atau durasi tindakan dan dapat meningkatkan risiko toksisitas. Penambahan epinefrin (konsentrasi 1:100.000 atau 1:200.000) memperpanjang durasi anestesi, meningkatkan dosis maksimum, dan dapat membantu hemostasis.<sup>31</sup>

Bupivakain adalah amida yang banyak digunakan dalam anestesi infiltrasi. Bupivakain memiliki durasi aksi yang berkepanjangan, tetapi juga meningkatkan risiko toksisitas kardiovaskular (risiko toksisitas 4:1 dibandingkan dengan lidokain) dan dapat menyebabkan pelebaran interval QRS yang bergantung pada dosis, yang mengarah ke ventrikel fibrilasi.<sup>31</sup>

Anestetik lokal kerja panjang selain bupivakain, yang juga banyak digunakan dalam praktik klinis dalam anesthesiologi adalah ropivakain dan levobupivakain. Dosis maksimal pada bupivakain adalah 2 mg/kg, levobupivakain 2 mg/kg, dan ropivakain 3 mg/kg. Durasi kerja anestesi dipengaruhi oleh pengaruhnya terhadap tonus otot polos vaskular (vasokonstriksi atau vasodilatasi) yang berdekatan dengan tempat di mana disimpan. Faktor-faktor lain yang menentukan durasinya termasuk volume dan konsentrasi yang digunakan, pendekatan (infiltrasi, blok saraf perifer, blok neuraksial), jaringan target (diameter serat dan selubung mielin), dan pengikatan protein plasma (afinitas obat).<sup>27</sup>

Bupivakain meningkatkan blokade konduksi diferensial. Karena menghasilkan lebih banyak blokade sensorik daripada motorik, bupivakain berperan penting dalam kontrol nyeri pasca operasi. Penggunaan epinefrin (5 µg/mL) memberikan peningkatan kecil dalam durasi kerjanya. Penggunaan volume besar untuk infiltrasi lokal harus dilakukan dengan hati-hati, secara bertahap, dan perlahan (3-5 mL pada interval 5 menit). Bupivakain mempunyai risiko toksisitas jantung yang lebih tinggi, bila dibandingkan dengan levobupivakain dan ropivakaine. Setiap suntikan anestesi ini harus dilakukan dengan sangat hati-hati, selalu memeriksa posisi jarum (dengan melakukan aspirasi jarum suntik untuk memastikan bahwa posisi jarum tidak berada dalam pembuluh darah). Infiltrasi lokal levobupivakain sebelum insisi pada anestesi umum secara signifikan memperpanjang analgesia pasca operasi dibandingkan dengan kombinasi lidokain dengan epinefrin. Pada fase pemulihan awal, analgesia yang cukup dilengkapi dengan OAINS dengan parasetamol. Dalam kasus nyeri sedang, opioid lemah direkomendasikan dan dalam kasus nyeri berat, opioid yang kuat menjadi obat pilihan.<sup>29</sup>

Dosis anestetik lokal yang diperlukan untuk anestesi infiltrasi yang memadai tergantung pada luasnya area yang akan dibius dan durasi prosedur pembedahan yang diharapkan. Ketika diperlukan pembiusan pada area permukaan yang besar, harus digunakan volume larutan anestesi yang besar.<sup>32</sup>

#### **2.4. Interleukin-6**

Sitokin proinflamasi IL-6 memiliki peran penting dalam pengembangan, diferensiasi, regenerasi dan degenerasi sel neuron tetapi bertindak sebagai molekul dengan potensi menguntungkan dan merusak. IL-6 bekerja antagonis dengan kelangsungan hidup sel saraf setelah cedera atau menyebabkan degenerasi saraf dan kematian sel. IL-6 diproduksi dalam sel imun termasuk makrofag, sel glial dan neuron. IL-6 bekerja melalui transduser sinyal IL-6 umum gp130/IL6ST, IL-6 dengan subunit pengikat (IL-6R) merupakan kompleks reseptor homomerik gp130/IL6ST untuk mengatur inflamasi. Sinyal IL-6 yang berkumpul pada jalur pensinyalan di neuron sangat penting untuk tindakan proregeneratif neurotropin, seperti NGF.<sup>33</sup>

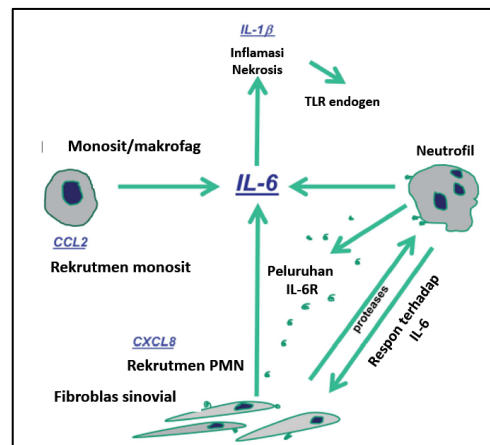
##### **2.4.1. Peran IL-6 pada Inflamasi**

IL-6 diproduksi oleh sejumlah jenis sel dan memberikan efek pleiotropik. IL-6 diproduksi oleh sel imun teraktivasi dan sel stroma, termasuk sel T, monosit/makrofag, sel endotel, fibroblas, dan hepatosit. Secara khusus, IL-6 berperan penting dalam memediasi respon imun bawaan dan adaptif. Banyak sel imun bawaan, neutrofil dan monosit/makrofag, memproduksi dan merespons IL-6, yang dapat menyebabkan amplifikasi inflamasi dan peralihan dari keadaan inflamasi akut ke kronis. IL-6 juga terlibat dalam memediasi aktivasi sel T dan B, yang merupakan pendorong utama respon imun adaptif.<sup>34</sup>

IL-6 biasanya tidak diekspresikan secara konstitutif, tetapi ekspresinya diinduksi secara luas oleh spektrum rangsangan seperti infeksi virus dan bakteri, sitokin pro-inflamasi (TNF- $\alpha$  dan IL-1), angiotensin II, stres oksidatif, dan latihan fisik. konsentrasi sirkulasi IL-6 pada manusia berkisar dari sekitar 1 pg/mL pada individu sehat, dengan peningkatan beberapa kali lipat pada peradangan kronis, seratus kali

lipat setelah latihan fisik, hingga tingkat fatal lebih dari 1 µg/mL pada sepsis.<sup>35</sup> Penguat IL-6 (IL-6 Amp) adalah mekanisme amplifikasi untuk produksi IL-6 dan berbagai sitokin dan kemokin lain melalui interaksi sinergis antara STAT3 dan faktor-kappa B nuklir (NF-κB) yang juga berperan penting dalam penyakit inflamasi.<sup>36</sup>

IL-6 berkaitan dengan imunitas bawaan (*innate immunity*). Reseptor IL-6 diekspresikan oleh neutrofil dan dapat memasuki sirkulasi (sebagai IL-6R) untuk diangkut ke tempat peradangan. Akibatnya, IL-6 trans-pensinyalan pada sel otot polos, sel endotel, sel mesotel, sel epitel dan fibroblas menghasilkan sekresi berbagai kemokin, yang mengarah ke penarikan monosit dan/atau makrofag dan resolusi peradangan (gambar 3). IL-6 memperkuat respon inflamasi melalui efek langsung pada sel-sel kekebalan stroma dan bawaan.<sup>37</sup> Pada sel T, IL-6 berperan dalam keseimbangan antara sel T<sub>H</sub>17 dan sel T<sub>reg</sub> dan juga untuk kontrol aktivitas sel T sitotoksik dan aktivitas sel T lainnya.<sup>38</sup>

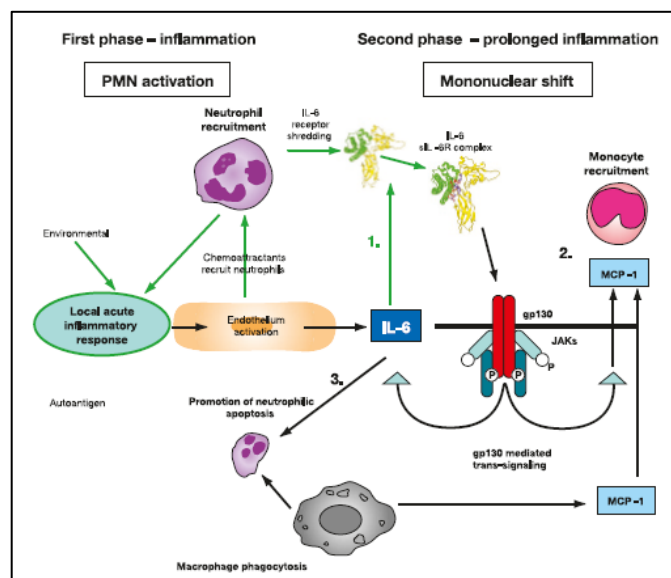


Gambar 3. Respon inflamasi IL-6.

Dikutip dari: Caisello I, Minnone G, Holzinger D, Vogl T, Prencipe G, Manzo A, et al. IL-6 amplifies TLR mediated cytokine and chemokine production: Implications for the pathogenesis of rheumatic inflammatory diseases. PLoS One. 2014;9(10):1-10.

Interleukin-6 merangsang produksi protein fase akut sebagai respons terhadap berbagai rangsangan. IL-6 mengembalikan keadaan homeostatis *host* merupakan peran IL-6 dalam mengontrol tingkat respon inflamasi jaringan. Interleukin-6 tidak

hanya berfungsi sebagai penginduksi reaksi fase akut tetapi juga berperan penting dalam memunculkan respon imun seluler ke sel yang terkena dan respon humoral mukosa diarahkan melawan infeksi ulang. IL-6 memunculkan tidak hanya reaksi fase akut tetapi juga perkembangan respons imun seluler dan humoral spesifik, termasuk diferensiasi sel B stadium akhir, sekresi imunoglobulin, dan aktivasi sel T. Peralihan utama dari peradangan akut ke kronis adalah perekrutan monosit ke area peradangan. Interleukin-6 penting untuk transisi antara peradangan akut dan kronis. Peran IL-6 dalam pergeseran dari inflamasi akut ke kronis dapat dilihat pada gambar 4. Tahap 1: mengikuti respons inflamasi akut, IL-6 dapat berikatan dengan sIL-6R. Tahap 2: pensinyalan trans melalui gp130 mengarah pada perekrutan monosit. Tahap 3: IL-6 yang berkepanjangan menyebabkan apoptosis neutrofilik, fagositosis, dan akumulasi mononuklear di lokasi cedera.<sup>39</sup>



Gambar 4. Peran IL-6 dalam inflamasi.

Dikutip dari: Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(2):1–6.

#### 2.4.2. Peran IL-6 pada mekanisme nyeri

Berbagai model patologi nyeri berkaitan dengan IL-6 menunjukkan bahwa peningkatan tingkat ekspresi IL-6, IL-6R, dan gp130 di sumsum tulang belakang dan *dorsal root ganglion* (DRG). Selain itu, pemberian IL-6 dapat menyebabkan

allodinia mekanis atau hiperalgesia termal, dan suntikan intratekal antibodi penetral anti-IL-6 mengurangi perilaku yang berhubungan dengan rasa sakit ini. Interleukin-6 dilaporkan terkait erat dengan plastisitas nosiseptif dengan meningkatkan terjemahan dalam neuron sensorik. Interleukin-6 juga terbukti berkontribusi pada kepekaan nosiseptor dan kepekaan sentral. Artinya peran IL-6 dalam patologi menunjukkan bahwa penargetan IL-6 atau reseptornya dapat mengungkapkan intervensi terapeutik baru untuk pengelolaan nyeri patologi. Selain itu, antibodi monoklonal anti-IL-6R yang dimanusiakan telah menunjukkan kemanjuran dan keamanan yang sangat baik terhadap berbagai penyakit.<sup>40</sup>

Sistem imun bawaan memiliki peran utama dalam mendorong hipersensitivitas nosiseptif. Makrofag, komponen utama imunitas bawaan, berperan ganda selama cedera yaitu bertindak untuk meningkatkan peradangan, dan mendorong respons imun terhadap faktor non-inang (dalam keadaan makrofag M1) yang dipicu oleh interferon, penanda infeksi bakteri, dan mediator imun lainnya; dan sebaliknya (dalam keadaan M2) bertindak dengan cara yang berlawanan dan berperilaku dalam keadaan anti-inflamasi, penyembuhan dan fokus perbaikan. Ketika dalam keadaan M1, makrofag bertindak untuk menyadarkan nosiseptor dengan melepaskan sitokin inflamasi termasuk *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ), IL-1B, IL-6, faktor pertumbuhan, dan mediator lipid seperti prostaglandin E2. Sel mast diaktifkan selama cedera atau stimulasi nosiseptor, oleh neuropeptida vasoaktif dan proinflamasi Substansi P dan CGRP. Setelah aktivasi, sel mast melepaskan molekul termasuk neuropeptida, histamin, dan mediator penyebab nyeri lainnya yang meningkatkan sensitisasi nosiseptor.<sup>24</sup>

Setelah cedera atau infeksi, mediator, seperti sitokin kekebalan tubuh, NGF, PGE2, dan histamin, dilepaskan secara lokal oleh sel-sel kekebalan atau yang berasal dari darah. Terminal perifer dari nosiseptor mengekspresikan beberapa reseptor untuk mediator ini yang ketika terlibat mengaktifkan kaskade pensinyalan yang mengarah ke perubahan aktivitas saraf, serta dalam profil transkripsi dan dalam penurunan ambang aktivasi untuk reseptor neuronal kunci, seperti TRPV1 dan Nav 1.8. Neuropeptida yang dilepaskan pada gilirannya dapat berpotensi memodulasi

respons inflamasi. Interaksi mediator-neuron yang serupa juga dapat terjadi di DRG dan sumsum tulang belakang, dan sebaliknya. Sitokin kekebalan tulang belakang dapat mempengaruhi patologi perifer dengan memodifikasi sistem neuron eferen yang bekerja pada jaringan perifer.<sup>22</sup>

#### **2.4.3. Efek anestesi lokal pada inflamasi dan nyeri**

Anestesi lokal (AL) banyak digunakan dalam praktek klinis dalam anesthesiologi. Anestesi lokal dapat menyebabkan gangguan sementara pada konduksi saraf, dan pada serat C dan A $\delta$ , dan menyebabkan gangguan transmisi nyeri. Secara farmakologi, terjadi blokade selektif kanal Na<sup>+</sup>. Selain itu, mekanisme aksi AL juga peran penting terhadap target lain (kanal dan reseptor), misalnya, pada kanal K<sup>+</sup> dan Ca<sup>2+</sup> terjadi efek anti-inflamasi dengan mengikat protein G (menghambat adhesi leukosit polimorfonuklear, makrofag, dan monosit), menurunkan pelepasan glutamat, serta mengganggu aktivitas beberapa jalur pensinyalan intraseluler. Sifat anti-inflamasi anestesi lokal telah terbukti mempengaruhi secara langsung polimorfonuklear (PMN), serta fungsi makrofag dan monosit. Ropivacaine dan lidokain (100-300 mM) menurunkan upregulasi ekspresi permukaan CD11b/CD18 yang diinduksi TNF- $\alpha$  pada PMN *in vitro*. Dengan demikian, anestesi lokal menurunkan adhesi, migrasi, dan akumulasi PMN di tempat peradangan.<sup>41</sup>

Anestesi lokal dapat mengganggu keberadaan dan fungsi PMN, muncul kekhawatiran bahwa anestesi lokal dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi, karena depresi yang dimediasi oleh anestesi lokal dari respon metabolisme oksidatif PMN dapat menurunkan kemampuan host untuk mengontrol proliferasi bakteri. Efek antibakteri anestesi lokal telah dilaporkan secara *in vitro* dan *in vivo*, tetapi hanya pada konsentrasi milimolar. Lidokain (37 mM), misalnya, menghambat pertumbuhan *Escherichia coli* dan *Streptococcus pneumoniae*, tetapi tidak berpengaruh pada *Staphylococcus aureus* atau *Pseudomonas aeruginosa*. Sebaliknya, penulis lain menemukan bahwa lidokain mengurangi pertumbuhan semua bakteri yang disebutkan di atas. Menggunakan model luka babi guinea, lidokain (74 mM) menginduksi pengurangan pertumbuhan bakteri hingga sekitar 30% pada luka yang terkontaminasi *Staphylococcus aureus*.<sup>41</sup>

Sifat anti inflamasi anestesi lokal pada konsentrasi sistemik mungkin, secara teoritis, meningkatkan risiko infeksi, karena efek antibakteri dan antivirus hanya dicapai dengan penggunaan konsentrasi tinggi. Namun demikian, hal ini tampaknya kurang penting dalam sebagian besar penelitian, kecuali dalam kondisi kontaminasi bakteri yang parah.<sup>41</sup>

## **2.5. Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL)**

Secara umum, limfopenia mencerminkan kelemahan imunitas seluler, sedangkan neutrofilia merupakan parameter yang menunjukkan respons terhadap inflamasi sistemik. Rasio kedua nilai ini satu sama lain dapat diartikan sebagai menunjukkan kecukupan respon imun seluler dalam menanggapi besarnya peradangan sistemik. Faktanya, penelitian menunjukkan bahwa data ini dapat digunakan untuk memprediksi prognosis berbagai kondisi, seperti penyakit kardiovaskular, kanker, dan penyakit inflamasi.<sup>42</sup>

Neutrofil merupakan sel inflamasi yang paling awal yang akan menginfiltrasi jaringan yang mengalami trauma atau kerusakan, proses tersebut dikenal dengan istilah kemotaksis. Neutrofil akan menginvasi saraf dan akan menimbulkan efek timbulnya berbagai faktor inflamasi seperti produksi lipooksigenase, nitrit oksida, sitokin, dan kemokin. *Nerve growth factor* merupakan mediator inflamasi yang dikenal dengan baik dimana terjadinya hiperalgesia tampaknya juga tergantung pada mediator ini dan dipengaruhi oleh akumulasi dari neutrofil.<sup>43</sup>

Neutrofil memainkan peranan penting dalam pertahanan tubuh, namun aktivasi dan infiltrasi yang tidak semestinya dapat menyebabkan kerusakan jaringan tubuh akibat dilepaskannya metabolit oksigen reaktif, metalloproteinase dan sitokin proinflamasi. Neutrofil merupakan jenis sel darah putih yang paling utama, lebih kurang 50-70 % dari seluruh sel darah putih, memiliki waktu paruh 4-10 jam dan merupakan sel imun dominan dalam 4-24 jam paska trauma. Respon inflamasi yang dimediasi oleh neutrofil berakibat kematian sel atau apoptosis. Kelambatan apoptosis terhadap neutrofil dihubungkan dengan penyakit proinflamatori seperti *systemic inflammatory response syndrome (SIRS)*.<sup>44</sup>

Terdapat banyak hal yang dapat menyebabkan jumlah neutrofil meningkat. Salah satu dasar utama dari tingginya jumlah neutrofil adalah stres pada tubuh. Beberapa hal yang dapat menyebabkan peningkatan jumlah neutrofil yaitu cemas, latihan fisik, kejang, infeksi bakteri dan virus, kerusakan jaringan akibat trauma ataupun pembedahan, gagal ginjal akut, keadaan ketoasidosis dan preeklamsia/eklamsia.<sup>44</sup>

Aktivasi respon inflamasi menyebabkan peningkatan pelepasan neutrofil baik yang matur maupun yang immatur oleh sumsum tulang. Penurunan neutrofil dalam sirkulasi berhubungan dengan berkurangnya hiperalgesia. Di samping itu penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa deplesi neutrofil pada suatu inflamasi akan menyebabkan penekanan pada komponen seluler dari respon inflamasi, berkaitan dengan supresi pelepasan mediator-mediator algesik yang dapat mensensitisasi nosiseptor.<sup>44</sup>

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

Makrofag ini akan melepaskan mediator-mediator algesik. Sebagai tambahan, neutrofil juga mensekresikan *platelet activating factor* (PAF), yang dapat menginduksi pelepasan serotonin dari platelet. Serotonin akan mengeksitasi aferen nosiseptif, dan berkontribusi baik pada nyeri inflamasi dan nyeri neuropatik perifer. Aksi pronosisepsi dari neutrofil tidaklah bergantung pada kemampuannya untuk memproduksi sitokin namun tergantung pada produksi mediator-mediator hipernosisepsi yang dihasilkan oleh neutrofil misalnya PGE2. Hasil temuan ini memperkuat peranan neutrofil dalam keadaan hipernosisepsi mendukung bahwa neutrofil dapat menjadi target terapi dalam kontrol terhadap nyeri inflamasi.<sup>44</sup>

RNL dipengaruhi oleh beberapa kondisi termasuk usia, ras, obat-obatan (kortikosteroid), dan penyakit kronis seperti penyakit jantung iskemik, penyakit jantung kronis, anemia, diabetes, obesitas, gangguan depresi dan kanker, dapat mempengaruhi fungsi, aktivitas, perilaku dan perubahan dinamis dalam jumlah neutrofil dan limfosit. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Yanti dkk. tahun 2016 di Indonesia menunjukkan median angka banding netrofil/limfosit pada kelompok umur 21-30 tahun adalah 1,95 (rentang 1,21-4,74), sementara kelompok umur 31-40 tahun adalah 1,94 (rentang 1,15-4,09).<sup>43</sup>

Nilai batas  $RNL \geq 2$  untuk dikaitkan secara signifikan dengan kondisi inflamasi yang konsisten dengan temuan sebelumnya oleh Jung dkk. dan Hong dkk. yang menunjukkan bahwa  $RNL \geq 2$  memprediksi hasil yang buruk pada dua jenis kanker yang berbeda. Selain penelitian kanker, nilai  $RNL \geq 2$  diidentifikasi sebagai nilai batas yang signifikan dalam berbagai studi klinis yang menyelidiki hubungan antara RNL dan penyakit inflamasi seperti lupus eritematosus sistemik dan rheumatoid arthritis.<sup>14</sup>

Mekanisme pertahanan lini pertama dalam peran utama neutrophil sebagai respon sistem imun bawaan dan merangsang proses granulopoiesis menyebabkan peningkatan neutrofil, kemudian disertai dengan penurunan limfopoiesis dan penurunan apoptosis neutrophil tetapi peningkatan apoptosis limfosit sehingga terjadi neutrofilia dan limfositopenia. Peningkatan produksi neutrofil dan destruksi

limfosit yang ditandai dengan RNL akan menyebabkan pelepasan sitokin inflamasi, salah satunya adalah interleukin-6 (IL-6).<sup>14</sup>

### **2.5.1. Peran RNL pada pembedahan**

Rasio neutrofil-limfosit merupakan suatu penanda yang penggunaannya dalam belakangan ini meningkat terutama sebagai faktor prognostik terkait hubungan sistem imun dan beberapa penyakit.<sup>7,14</sup> RNL merupakan rasio antara netrofil dan limfosit yang diukur dari darah perifer. Secara imunologi, netrofil menggambarkan sistem imun bawaan, sementara limfosit menggambarkan sistem imun adaptif. Netrofil merupakan lini pertama sistem perlawanan tubuh terhadap patogen yang menginvasi tubuh. Dalam kerjanya, netrofil memiliki banyak mekanisme seperti kemotaksis, fagositosis, pelepasan *reactive oxygen species* (ROS), dan juga pelepasan sitokin. Netrofil terbukti merupakan efektor utama dalam SIRS dan juga memiliki peran untuk mengaktifkan sistem imun adaptif.<sup>14</sup>

Peningkatan nilai RNL dapat terjadi dalam beberapa kondisi seperti infeksi bakteri/fungal, stroke akut, infark miokard, trauma, kanker, dan juga kondisi lain yang menyebabkan kerusakan jaringan dan aktifnya sistem SIRS, termasuk komplikasi pascabedah. RNL juga memiliki asosiasi dengan tingkat mortalitas pada populasi umum.<sup>14</sup>

Nilai RNL pada saat sebelum pembedahan dapat dijadikan prediktor independen terhadap kejadian komplikasi pascabedah dan juga tingkat mortalitas pascabedah. Namun, kebanyakan penelitian masih dilakukan pada pembedahan jantung atau abdomen. Selain itu, pasien yang menjalani pembedahan biasanya memiliki sumber lain aktifnya SIRS, seperti komorbid lain yang dialami pasien, sehingga interpretasi RNL perlu dilakukan dengan pertimbangan terhadap kondisi masing-masing pasien.<sup>14</sup>

Penelitian oleh Alkan dkk. membahas mengenai dampak teknik anestesi dan analgesia yang berbeda pasca tindakan torakotomi terhadap RNL. Studi ini menemukan bahwa analgesia IV menyebabkan peningkatan signifikan dalam RNL dibandingkan dengan analgesia epidural toraks (AET). Pasien dengan AET

memiliki tingkat peningkatan RNL yang lebih rendah setelah 24 jam dibandingkan dengan pasien analgesia IV, menunjukkan bahwa AET dapat mengurangi peningkatan RNL pada periode pascaoperasi dalam jangka waktu dekat. Pemilihan metode analgesia regional, seperti AET, pada pasien dengan RNL tinggi sebelum operasi dapat memiliki efek positif pada pengelolaan nyeri pasca-torakotomi dan meningkatkan keberhasilan tindakan. Selain itu, pasien dalam kelompok analgesia epidural dengan RNL preoperatif yang lebih tinggi membutuhkan lebih sedikit analgesik tambahan, kemungkinan karena analgesia yang efektif yang diberikan oleh TEA.<sup>45</sup>