

**EFEKTIVITAS LIDOKAIN INTRAVENA KONTINYU
PERIOPERATIF TERHADAP INTENSITAS NYERI DAN
TOTAL KONSUMSI OPIOID PASCA OPERASI
DEKOMPRESI DAN STABILISASI POSTERIOR VERTEBRA**

***THE EFFECTIVENESS OF PERIOPERATIVE INTRAVENOUS
LIDOCAINE INFUSION ON PAIN INTENSITY AND TOTAL OPIOID
CONSUMPTION POST DECOMPRESSION AND STABILIZATION
SURGERY***

FADLI RACHMAN



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

MAKASSAR

2020



**EFEKTIVITAS LIDOKAIN INTRAVENA KONTINYU
PERIOPERATIF TERHADAP INTENSITAS NYERI DAN
TOTAL KONSUMSI OPIOID PASCA OPERASI
DEKOMPRESI DAN STABILISASI POSTERIOR VERTEBRA**

KARYA AKHIR

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

PROGRAM STUDI

ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF

DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH

FADLI RACHMAN

KEPADA

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

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2020



KARYA AKHIR

EFEKTIVITAS LIDOKAIN INTRAVENA KONTINYU PERIOPERATIF TERHADAP INTENSITAS NYERI DAN TOTAL KONSUMSI OPIOID PASCA OPERASI DEKOMPRESI DAN STABILISASI POSTERIOR VERTEBRA

Disusun dan diajukan oleh :

FADLI RACHMAN

Nomor Pokok : C113215104

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Akhir

Pada tanggal 30 April 2020

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

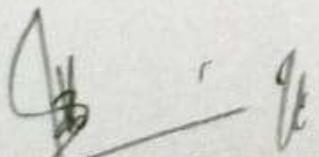
Menyetujui :
Komisi Penasihat,

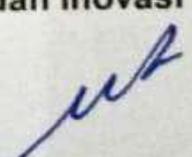

dr. Ratnawati, Sp.An-KMN
Pembimbing Utama


Dr. dr. A. M Takdir Musba, Sp.An-KMN
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

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


dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 2 001


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



PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

YANG BERTANDA TANGAN DIBAWAH INI :

NAMA : FADLI RACHMAN

NOMORPOKOK : C113215104

PROGRAMSTUDI : ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF

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

Makassar, 10 Mei 2020

Yang menyatakan

FADLI RACHMAN



PRAKATA

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

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

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

yang telah membimbing dan mengarahkan kami selama menjalani pendidikan

tersebut. Penulis mengucapkan terimakasih kepada rekan rekan PPDS-1 Ilmu Anestesi atas bantuan, dukungan dan kerjasamanya



6. Kepada keluarga saya, Ayah, ibu, dan mertua, istri dan anak anak tercinta yang telah memberikan dukungan, kesabaran dan doa, selama penulis menjalani pendidikan sampai karya akhir ini dapat selesai.

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

Makassar, 10 Mei 2020

Dr. Fadli Rachman



ABSTRAK

FADLI RACHMAN. *Efektivitas Lidokain Intravena Kontinyu Perioperatif terhadap Intensitas Nyeri Total Konsumsi Opioid Pascabedah Dekompresi dan Stabilisasi Posterior Vertebra* (dibimbing oleh Ratnawati dan A. Muh. Takdir Musba).

Penelitian ini bertujuan menilai efektivitas pemberian lidokain intravena perioperatif terhadap nyeri, dan total konsumsi opioid pascaoperasi.

Penelitian merupakan studi eksperimental acak tersamar ganda, pada pasien ASA PS I-II, berusia 18-60 tahun BMI kg/m^2 yang akan menjalani operasi dekompresi dan stabilisasi posterior vertebra di RAUP Wahidin Sudirohusodo Makassar. Sampel dibagi menjadi kelompok Lidokain ($n=28$) mendapatkan lidokain 1.5 mg/kgBB bolus sebelum intubasi, diikuti 1.5 mg/kgBB/jam sampai 12 jam pascaoperasi, dan kelompok kontrol ($n=28$) mendapatkan plasebo NaCl 0,9%. Data penelitian diuji dengan Chi-square test independent-t test dan Mann-Whitney test, dengan dianggap bermakna jika nilai $p < 0,05$.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa intensitas nyeri kelompok Lidokain lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol pada jam ke-6 ($p=0,051$) dan 24 ($p=0,031$). Namun tidak pada jam ke-2 ($p=0,148$) dan 4 ($p=0,472$) total fentanyl 24 jam lebih rendah pada kelompok lidokain group ($418,32 \pm 146,45$ vs $579,86 \pm 145,29$; $p=0,000$).

Simpulan penelitian ini adalah pemberian lidokain intravena perioperatif dapat menurunkan intensitas nyeri dan total konsumsi opioid pascabedah dekompresi dan stabilisasi posterior vertebra.

Kata kunci: Lidokain Intravena, Dekompresi dan Stabilisasi Posterior Vertebra, Numeric, Rating Scale, Fentanyl



ABSTRACT

FADLI RACHMAN. *The Effectiveness of Perioperative Intravenous Lidocaine Infusion on Pain Intensity and Total Opioid Consumption Post Spine Decompression and Stabilization Surgery* (supervised by **Ratnawati** and **A. Muh. Takdir Musba**)

This study aims to examine the effectiveness of perioperative intravenous lidocaine infusion on pain intensity and total opioid requirements post-surgery.

This research was a double blind randomized control trial on ASA physical status I-II, aged 18-60, BMI 18-30 kg/m² having had spine decompression and stabilization surgery in Wahidin Sudirohusodo General Hospital, Makassar. The sample was randomly divided into lidocaine group (n=28) given lidocaine 1.5 mg/kg/hour until 12 hours post-surgery and control group (n=28) given placebo NaCl 0.9%. The data were analyzed using chi-square test, independent t-test, and Mann-Whitney test which was considered significant if p value is <0.05.

The results of the research indicate that compared to control group, pain intensity of lidocaine group is lower in hour 6 (p=0.05), 12 (p=0.045), and 24 (p=0.031) post-surgery, but it is not lower in hour 2 (p=0.148) and 4 (p=0.472) post-surgery. The total fentanyl consumption of 24 hours post-surgery is lower in lidocaine group (418.32±146.45 vs 579.86±145.29; p=0.000). Thus, it is concluded that giving perioperative intravenous lidocaine infusion is able to reduce pain intensity and total opioid requirements post spine decompression and stabilization surgery.

Key words : intravenous lidocaine, spine decompression and stabilization, numeric rating scale, fentanyl



DAFTAR ISI

HALAMAN PENGANTAR	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iii
PRAKATA	iv
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR GRAFIK	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. LatarBelakang	1
B. RumusanMasalah.....	6
C. Hipotesis Penelitian	6
D. TujuanPenelitian.....	6
E. ManfaatPenelitian.....	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	10
A. Nyeri.....	10
1. Plastisitas Susunan Saraf.....	16
2. Sensitisasi Perifer.....	17
3. Sensitisasi Sentral.....	18



B.	Lidokain: Aspek Farmakologi.....	20
1.	Farmakokinetik	21
2.	Lidokain Intravena	27
3.	Lidokain intravena dan nyeri pascabedah	31
C.	Fentanyl	33
1.	Farmakokinetik	34
2.	Metabolisme	35
3.	Farmakodinamik	36
D.	Laminektomi dan Fusi Vertebra.....	39
E.	<i>Numeric Rating Scale</i>	43
F.	<i>Patient-Controlled Analgesia (PCA)</i>	45
BAB III	KERANGKA TEORI	48
BAB IV	KERANGKA KONSEP	49
BAB V	METODE PENELITIAN	50
A.	Desain Penelitian.....	50
B.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	50
C.	Populasi dan Sampel Penelitian.....	50
D.	Perkiraan Besar Sampel	51
E.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi Dan <i>Drop Out</i>	51
F.	Ijin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> (Kelayakan Etik)	52
G.	Metode Kerja	53
H.	Alat dan Bahan.....	56
I.	Alur Penelitian.....	57
J.	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	58
K.	Definisi Operasional.....	58
L.	Kriteria Objektif.....	62
M.	Analisis Data.....	62
N.	Jadwal Penelitian	63
O.	Personalia Penelitian	63



BAB VI	HASIL PENELITIAN	64
	A. Karakteristik Sampel	64
	B. Intensitas Nyeri.....	66
	C. Perbandingan Penggunaan Fentanyl.....	69
	D. Perbandingan Penggunaan PCA	71
	E. Efek Samping	72
BAB VII	PEMBAHASAN.....	73
	A. Karakteristik Sampel.....	73
	B. Intensitas Nyeri.....	74
	C. Total Kebutuhan Fentanyl	77
	D. Hubungan Intensitas Nyeri dengan Konsumsi Opioid	79
	E. Efek Samping	80
	F. Keterbatasan Penelitian	81
BAB VIII	KESIMPULAN DAN SARAN	82
	A. Kesimpulan.....	82
	B. Saran.....	82
	DAFTAR PUSTAKA.....	83
	LAMPIRAN	87



DAFTAR TABEL

Tabel 1	Efek lidokain sesuai dengan konsentrasi dalam plasma..	25
Tabel 2	Efek samping toksisitas lidokain	26
Tabel 3	Rejimen <i>IV-Patient Controlled Analgesia</i> secara umum untuk opioid	47
Tabel 4	Sebaran jenis kelamin	65
Tabel 5	Sebaran ASA PS	65
Tabel 6	Mean umur, IMT dan durasi pembedahan	66
Tabel 7	Perbandingan intensitas nyeri menurut kelompok	67
Tabel 8	Perbandingan Total Fentanyl menurut Kelompok	69
Tabel 9	Perbandingan PCA menurut Kelompok	71



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Lintasan nyeri : transduksi, konduksi, transmisi, modulasi dan persepsi.....	14
Gambar 2.	Lintasan nyeri dan intervensi yang dapat memodulasi aktivitas nyeri pada tiap poin	16
Gambar 3.	Sensitisasi Perifer.....	18
Gambar 4.	Sensitisasi Sentral.....	19
Gambar 5.	Fusi vertebra	42
Gambar 5.	<i>Numeric Rating Scale</i>	43
Gambar 7.	Kerangka Teori	48
Gambar 8.	Kerangka Konsep	49
Gambar 9.	Alur Penelitian	57



DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Perbandingan Skor NRS menurut Kelompok	68
Grafik 2. <i>Perbandingan total penggunaan fentanyl menurut kelompok</i>	70
Grafik 3. <i>Perbandingan total penggunaan fentanyl 24 Jam menurut Kelompok.....</i>	70
Grafik 4. <i>Perbandingan Penggunaan PCA menurut Kelompok.....</i>	72



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Pernyataan persetujuan pasien.....	87
Lampiran 2	Lembar pengumpulan data	89
Lampiran 3	Lembar pengamatan	90
Lampiran 4	Lembar efek samping	92
Lampiran 5	Persetujuan ahli bedah	93



DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

ASA	American Society of Anesthesiologist
AMPA	amino-3-hydroxyl-5metil-4-propionic acid
BMI	Body Mass Index
COX	Ciclooxygenase
CRP	C Reactive Protein
GABA	Gamma Aminobutiryc Acid
GPCR	G protein-coupled receptors
IASP	International Association Study of Pain
IV	Intra Vena
Kg	Kilogram
KAR	Kainate Receptor
mcg	Mikrogram
mg	Miligram
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NRS	Numeric Rating Scale
OAINS	Obat Anti Inflamasi Non Steroid
PMN	Polimorfonuklear
PCA	Patient Controlled Analgesia
SSP	Susunan Saraf Pusat



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Nyeri akut pasca bedah merupakan masalah klinis yang penanganannya masih belum memuaskan. Terdapat jumlah yang signifikan pasien pasca bedah yang mengeluhkan nyeri dengan intensitas sedang sampai berat. Nyeri akut pasca bedah berhubungan dengan lama penyembuhan luka, penurunan fungsi sistem imun dan secara keseluruhan dapat memperpanjang lama perawatan di rumah sakit. Opioid merupakan agen terapi yang sering digunakan untuk menangani nyeri pasca bedah sedang sampai berat. Penggunaan opioid ini mampu mengatasi nyeri, namun memberikan efek samping seperti mual muntah dan konstipasi. Saat ini banyak studi yang tertarik mencari obat analgetik lain yang dapat digunakan sebagai bagian dari multimodal analgesia, dengan tujuan mengurangi penggunaan opioid, tetapi dapat mengatasi nyeri pasca bedah, sehingga kejadian efek samping seperti mual muntah dan konstipasi berkurang dan pemulihan menjadi lebih cepat. Penggunaan regional anestesi seperti epidural kontinyu disarankan pada pembedahan abdomen ataupun ekstremitas bawah. Namun pada beberapa jenis operasi dimana penggunaan kateter epidural tidak dapat diberikan, atau terdapat kontraindikasi regional anestesi, lidokain merupakan pilihan dalam strategi multimodal analgesia ini (Kranke 2012; Jendoubi Aet al., 2017).



Laminektomi dekompresi adalah jenis operasi yang paling umum dilakukan untuk mengobati stenosis spinalis lumbar. Operasi ini dilakukan untuk mengurangi tekanan pada serabut saraf tulang belakang yang disebabkan oleh perubahan tulang belakang terkait usia. Laminektomi juga dilakukan untuk mengobati trauma pada tulang belakang, herniasidiskus, atau tumor. Dalam banyak kasus, mengurangi tekanan pada serabut saraf dapat menghilangkan rasa sakit dan memungkinkan penderita untuk melanjutkan aktivitas normal sehari-hari. Prosedur laminektomi memotong bagian tulang belakang dan/atau penebalan jaringan yang menyempitkan kanal spinalis dan menekan serabut saraf tulang belakang. Operasi tulang belakang sering melibatkan pembedahan luas jaringan subkutan, tulang, dan ligamen dan dengan demikian menghasilkan tingkat nyeri pasca bedah yang cukup tinggi. Pengelolaan nyeri yang memadai merupakan aspek penting perawatan pasca bedah. Penanganan nyeri yang memadai pada pasien ini ditambah dengan fakta bahwa mayoritas pasien ini telah menderita sakit kronis yang sudah ada sebelumnya yang telah diobati dengan analgesik konvensional atau narkotika. Nyeri yang sudah ada sebelumnya bersamaan dengan konsumsi analgesik dan/atau opioid jangka panjang akan mengubah persepsi rasa sakit pada pasien-pasien ini sehingga mempersulit penanganan nyeri (Tarpada SPet *et al.*, 2016).



dokain memberikan efek analgesia, antihiperalgesia dan anti
i setelah pemberian intravena. Efek ini berhubungan dengan

blokade kanal natrium, reseptor NMDA dan G *protein-coupled*. Efek analgetik dari lidokain sistemik dapat dijelaskan dengan adanya blokade konduksi neuronal pada daerah luka operasi, menumpulkan respon neurogenik dan melalui efek antiinflamasi. Blokade kanal natrium oleh lidokain menyebabkan inhibisi aktivitas neuronal spontan, sehingga mengurangi hiperaktivitas neuronal, sehingga meningkatkan analgesia postoperatif. Efek analgesia dari lidokain dapat bertahan bahkan saat konsentrasi plasmanya telah menurun. Pada sebuah studi yang dilakukan oleh Yon J H *et al* (2014), menggunakan lidokain intravena intraoperatif pada operasi subtotal gastrektomi menunjukkan penurunan skor nyeri dan konsumsi fentanyl terjadi sampai 12 jam postoperasi. Hal ini membuktikan pemanjangan efek analgesia melebihi waktu infus dan waktu paruh plasma yang mengindikasikan lidokain tidak hanya berefek pada kanal natrium, tetapi juga berhubungan dengan pencegahan hipersensitivitas sentral ataupun perifer ataupun inhibisi dari reseptor NMDA. Lidokain juga memiliki efek antiinflamasi yang signifikan, yang mengurangi pelepasan sitokin inflamasi dengan menghambat aktivasi neutrofil. Lebih jauh lagi, lidokain diketahui menekan proliferasi limfosit dan mengurangi produksi sitokin pro dan anti inflamasi, yang mempengaruhi proses fase inflamasi akut. Sebuah studi yang mengevaluasi CRP yang berhubungan positif dengan tingkat beratnya

i. Didapatkan puncak kadar CRP pada hari ke 3, dimana kadar lidokain kadarnya lebih rendah.



Infus lidokain intravena kontinyu perioperatif telah dijadikan sebagai protokol jalur cepat untuk mencegah dan mengurangi komplikasi pascabedah dan mempercepat pemulihan pascabedah. Metaanalisis terakhir yang dilakukan oleh Kranke P *et al* (2015), dan juga Venthram NT *et al* (2015), menunjukkan bahwa bolus lidokain 1,5 mg/kgbb intravena sebelum insisi pembedahan dan diikuti dengan infus lidokain intravena kontinyu selama operasi dengan dosis bervariasi antara 1,5 mg/kgbb sampai dengan 3 mg/kgbb telah memberikan efek pemulihan fungsi usus yang lebih cepat dan mengurangi nyeri pascabedah serta mempersingkat masa rawat di rumah sakit.

Penelitian yang dilakukan oleh Lauwick Set *al* (2008), menunjukkan bahwa pemberian infus lidokain perioperatif mengurangi kebutuhan fentanyl pascabedah dan mengurangi kebutuhan desfluran 10% selama operasi pada pasien yang menjalani laparoskopi kolesistektomi. Demikian juga penelitian yang dilakukan oleh Yang SY *et al* (2014), menunjukkan efikasi dari pemberian lidokain intraperitoneal dan intravena dalam mengurangi nyeri pasca laparoskopi kolesistektomi.

Baral BK *et al* (2010), melakukan penelitian pada 60 pasien yang menjalani pembedahan abdominal bagian atas, dimana 30 pasien diberikan bolus lidokain 2% 1,5 mg/kgBB intravena diikuti dengan infus lidokain intravena 1,5 mg/kgBB/jam dan 30 pasien lainnya diberikan

salin. Infus lidokain dimulai 30 menit sebelum insisi kulit dan an setelah 1 jam pascabedah. Hasilnya menunjukkan bahwa



intensitas nyeri dan kebutuhan analgetik pascabedah lebih rendah secara bermakna pada kelompok lidokain.

Namun, Choi *et al* (2012), dalam penelitiannya menunjukkan bahwa pemberian lidokain 1,5 mg/kgBB bolus intravena 30 menit sebelum insisi pembedahan diikuti dengan infus kontinu lidokain 1,5 mg/kgBB/jam selama operasi payudara mengurangi kebutuhan sevoflurane sebanyak 5%. Tetapi tidak ada efek yang signifikan dari pemberian infus lidokain intravena terhadap pemulihan fungsi usus, intensitas nyeri pascabedah, kebutuhan analgetik, dan lama rawat di rumah sakit.

Penelitian oleh Ivan pada tahun 2015, menunjukkan bahwa penggunaan lidokain intravena 1 mg/kgBB/*syringe pump* sebagai penanganan nyeri pascabedah laparotomi histerektomi dapat mengurangi penggunaan opioid.

Dari uraian latar belakang dan beberapa penelitian diatas, belum ada penelitian mengenai pengaruh pemberian infus lidokain intravena 1,5 mg/kgBB/jam selama operasi dilanjutkan 1 mg/kgBb/jam sampai 12 jam pasca operasi terhadap intensitas nyeri dan total konsumsi opioid pascabedah dekompresi dan stabilisasi posterior. Penelitian ini akan menggunakan lidokain 1,5 mg/kgBB intravena bolus 1 menit sebelum intubasi diikuti infus lidokain intravena kontinu 1,5 mg/kgBB/jam selama operasi dan dilanjutkan 1 mg/kgBB/jam selama 12 jam pasca operasi.



B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

Apakah pemberian bolus lidokain 1,5 mg/kgBB intravena sebelum intubasi endotrakeal diikuti dengan infus lidokain 1,5 mg/kgBB/jam selama operasi dengan anestesi umum, dan dilanjutkan infus lidokain 1 mg/kgBB/jam selama 12 jam pasca operasi dapat mengurangi intensitas nyeri dan total konsumsi opioid pasca operasi dekompresi dan stabilisasi posterior vertebra ?

C. Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah pemberian lidokain intravena 1,5 mg/KgBb bolus diikuti infus lidokain 1,5 mg/KgBb dan dilanjutkan infus 1 mg/KgBb/jam sampai 12 jam pasca operasi, efektif dalam mengurangi intensitas nyeri dan konsumsi opioid pasca operasi dekompresi dan stabilisasi posterior vertebra.

D. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui efektifitas pemberian lidokainbolus lidokain 1,5 mg/kgBB intravena sebelum intubasi endotrakeal diikuti dengan infus lidokain 1,5 mg/kgBB/jam selama operasi dengan anestesi umum, dan dilanjutkan infus lidokain 1 mg/kgBB/jam selama 12 jam pasca operasi



terhadap intensitas nyeri dan total konsumsi opioid pasca operasi dekompresi dan stabilisasi posterior vertebra

2. Tujuan Khusus

- a. Menilai skor NRS 2,4,6,12 dan 24 jam pascabedah dekompresi dan stabilisasi posterior pada kelompok yang mendapatkan bolus lidokain 1 mg/kgBB intravena diikuti dengan infus lidokain 1,5 mg/kgBB/jam selama operasi dengan anestesi umum dan dilanjutkan 1 mg/KgBb/jam sampai 12 jam pasca bedah.
- b. Menilai skor NRS 2,4,6,12,dan 24 jam pascabedah dekompresi dan stabilisasi posterior pada kelompok yang mendapatkan bolus plasebo NaCl 0,9% intravena dengan volume yang sama dengan lidokain 1,5 mg/KgBb diikuti dengan infus plasebo NaCl 0,9%intravena kontinu selama operasi dengan anestesi umum.
- c. Membandingkan skor NRS 2,4,6,12, dan 24 jam pascabedah dekompresi dan stabilisasi posterior antara kelompok yang mendapatkan bolus lidokain 1,5 mg/kgBB intravena diikuti dengan infus lidokain 1,5 mg/kgBB/jam selama operasi dengan anestesi umum dan dilanjutkan 1 mg/KgBb/jam sampai 12 jam pasca bedah dengan kelompok yang mendapatkan bolus plasebo NaCl 0,9% intravena diikuti dengan infus plasebo NaCl 0,9%intravena kontinu selama operasi dengan anestesi umum.



- d. Menghitung kebutuhan fentanyl 24 jam pascabedah dekompresi dan stabilisasi posterior pada kelompok yang mendapatkan bolus lidokain 1,5 mg/kgBB intravena diikuti dengan infus lidokain 1,5 mg/kgBB/jam selama operasi dengan anestesi umum dan dilanjutkan 1 mg/KgBb/jam sampai 12 jam pasca bedah.
- e. Menghitung kebutuhan fentanyl 24 jam pascabedah dekompresi dan stabilisasi posterior pada kelompok yang mendapatkan bolus plasebo NaCl 0,9% intravena diikuti dengan infus plasebo NaCl 0,9% intravena kontinu selama operasi dengan anestesi umum.
- f. Membandingkan kebutuhan fentanyl 24 jam pascabedah dekompresi dan stabilisasi posterior antara kelompok yang mendapatkan bolus lidokain 1,5 mg/kgBB intravena diikuti dengan infus lidokain 1,5 mg/kgBB/jam selama operasi dengan anestesi umum dan dilanjutkan 1 mg/KgBb/jam sampai 12 jam pasca bedah dengan kelompok yang mendapatkan bolus plasebo NaCl 0,9% intravena diikuti dengan infus plasebo NaCl 0,9% intravena kontinu selama operasi dengan anestesi umum.

E. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah tentang efek pemberian bolus lidokain 1,5 mg/kgBB intravena diikuti dengan infus lidokain 1,5 mg/kgBB/jam selama operasi dengan anestesi umum dan dilanjutkan 1 mg/KgBB/jam sampai 12 jam pasca bedah terhadap



intensitas nyeri dan konsumsi opioid pascabedah dekompresi dan stabilisasi posterior.

2. Penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut tentang penggunaan infus lidokain intravena selama operasi dengan anestesi umum dan dilanjutkan 12 pasca operasi terhadap intensitas nyeri pascabedah lainnya.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dipergunakan sebagai bahan acuan dalam strategi multimodal analgesia untuk mengatasi nyeri akut pasca operasi.
4. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan hasil yang dapat diaplikasikan secara klinis.
5. Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi ilmu pengetahuan terutama ilmu anestesi.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Nyeri

Menurut *International Association for the Study of Pain (IASP)*, nyeri didefinisikan sebagai suatu pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan kerusakan jaringan yang nyata atau berpotensi untuk itu, atau yang digambarkan seperti itu. Respon individu terhadap nyeri sangat bervariasi, dan dipengaruhi oleh faktor genetik, latar belakang budaya, usia dan jenis kelamin (Frizelle H, 2006).

Selama pembedahan berlangsung terjadi kerusakan jaringan tubuh yang menghasilkan suatu stimulus noxius. Selanjutnya saat pascabedah, terjadi respon inflamasi pada jaringan tersebut yang bertanggung jawab terhadap munculnya stimulus noxius. Kedua proses yang terjadi ini, selama dan pascabedah akan mengakibatkan sensitisasi susunan saraf sensorik. Pada tingkat perifer, terjadi penurunan nilai ambang reseptor nyeri (nosiseptor), sedangkan pada tingkat sentral terjadi peningkatan eksitabilitas neuron spinal yang terlihat dalam transmisi nyeri (*The American Society of Anesthesiologist task force on acute pain management*, 2004).



Perubahan sensitisasi yang terjadi pada tingkat perifer dan sentral ini menimbulkan gejala khas pada nyeri pascabedah. Ditandai dengan gejala hipalgesia (suatu stimulus noxius lemah yang normal menyebabkan

nyeri, saat ini dirasakan sangat nyeri) dan gejala *allodinia* (suatu stimulus lemah yang normal tidak menyebabkan nyeri kini terasa nyeri) serta *prolonged pain* (nyeri menetap walaupun stimulus sudah dihentikan) (Frizelle H, 2006; *The American Society of Anesthesiologist task force on acute pain management*, 2004).

Nyeri pascabedah merupakan prototipe dari nyeri akut. Antara kerusakan jaringan (sumber rangsang nyeri) sampai dirasakan sebagai persepsi, terdapat suatu rangkaian proses elektrofisiologis yang disebut "*nosisepsi*". Terdapat 4 proses yang terjadi pada nosisepsi :

1. *Proses transduksi*, merupakan proses perubahan rangsang nyeri menjadi suatu aktivitas listrik yang akan diterima di ujung saraf. Rangsang ini dapat berupa rangsang fisik (tekanan), suhu, atau kimia. Segera setelah terjadi kerusakan jaringan, ujung saraf sensorik seketika terpapar oleh sejumlah produk kerusakan sel dan mediator inflamasi yang memicu aktivitas nosisepsi. *Inflammatory soup* ini mencakup prostaglandin, proton, serotonin, histamin, bradikinin, purin, sitokin, *eicosanoids*, dan neuropeptida yang bekerja pada reseptor spesifik pada saraf sensorik dan juga memiliki interaksi yang penting. Awal kerusakan dan inflamasi menyebabkan serabut C dan serabut A- δ mengalami perubahan yang disebut *sensitisasi*, yaitu peningkatan aktivitas nosiseptor yang normalnya "tenang" dan perubahan aktivitas *ion channels* dan reseptor membran. Proses transduksi ini dapat

ambat oleh NSAID (Frizelle H, 2006; *The American Society of Anesthesiologist task force on acute pain management*, 2004; Tanra *et al.*, 2013).



2. *Proses konduksi*, merupakan penyaluran aksi potensial dari ujung nosisepsi perifer melalui serabut saraf bermielin dan tidak bermielin hingga ujung presinaptik. Ujung presinaptik kemudian berhadapan dengan *interneuron* dan *second order neuron*. *Interneuron* dapat memfasilitasi atau menghambat transmisi sinyal ke *second order neuron*. Proses ini dapat dihambat oleh obat anestetik lokal (Ramsay MA, 2000; Weinberg Let al., 2015). Aksi potensial yang berlangsung dari perifer ke badan sel berjalan melalui serabut saraf aferen, sedangkan yang berjalan sebaliknya melalui serabut saraf eferen. Serabut saraf sensoris yang berdiameter paling besar, yaitu serabut A beta, umumnya merupakan serabut non noksius yang mempersarafi struktur somatik pada kulit dan sendi. Serabut saraf nosisepsi A delta yang bermielin tipis dan serabut C yang tidak bermielin, mempersarafi kulit dan organ viseral. Serabut A delta menghantarkan "*first pain*", dengan onset yang cepat (kurang dari 1 detik), mudah terlokalisir, dan sensasi nyeri tajam. Persepsi nyeri ini memberi sinyal adanya kerusakan yang nyata dan atau yang berpotensi rusak sehingga orang dapat mengetahui tempat terjadinya kerusakan dan memberikan respon refleks menghindar. Serabut C tidak bermielin, dikenal sebagai serabut nosisepsi *polimodal high threshold*, berespon terhadap kerusakan mekanis, kimia dan suhu. Serabut saraf tersebut

tinggung jawab terhadap persepsi *second-pain*, yang memiliki t lambat (detik hingga menit) dan digambarkan sebagai sensasi



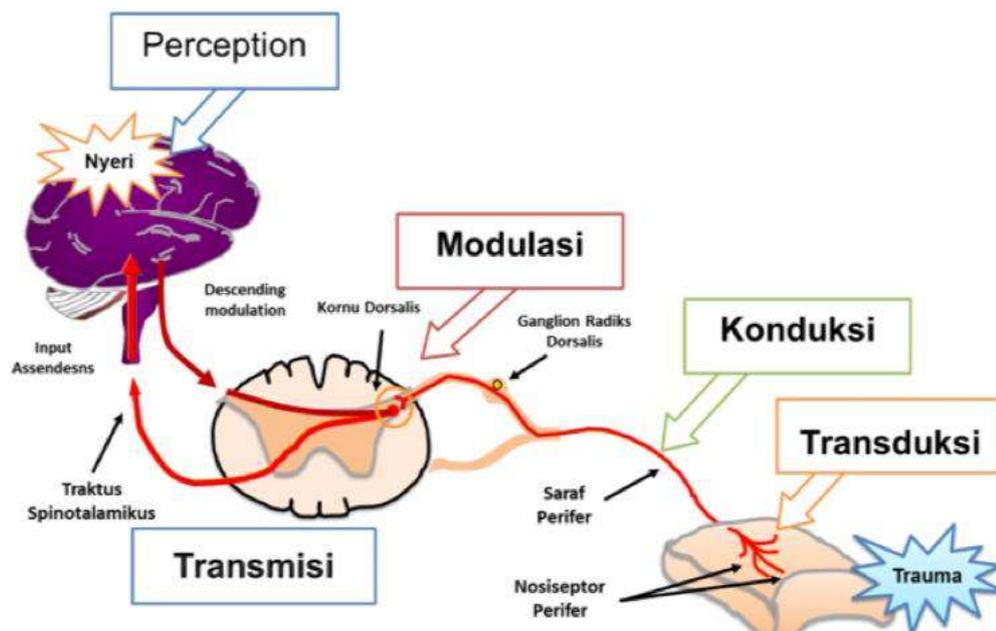
terbakar yang difus, tertusuk, yang kadang berlangsung lama dan mungkin berkembang menjadi lebih tidak nyaman (Frizelle H, 2006; *The American Society of Anesthesiologist task force on acute pain management*, 2004; Tanra AH *et al.*, 2013).

3. *Proses transmisi*, merupakan penyaluran isyarat listrik yang terjadi mulai dari ujung presinaptik untuk kemudian dilanjutkan ke *postsinaptik* untuk diteruskan ke supra spinal. Ujung saraf proksimal serabut saraf masuk kedalam kornu dorsalis medula spinalis dan bersinaps dengan sel *second-order neuron*. Impuls noxius dari nosiseptor perifer akan diteruskan ke neuron *presinaptik*. Di neuron *presinaptik* impuls ini akan mengakibatkan Ca^{+} masuk kedalam sel melalui kanal Ca^{+} yang akan merangsang ujung *presinaptik* melepaskan neurotransmitter seperti glutamat dan substansi P. Pada ujung *presinaptik* A delta dilepaskan neurotransmitter golongan asam amino seperti glutamat dan aspartat, sedangkan dari ujung *presinaptik* serabut C dilepaskan selain asam amino juga dilepaskan neurotransmitter golongan peptida seperti substansi P (*neurokinin*), *calsitonin gene related protein (CGRP)*, dan *cholecystokinin(CCK)*. Neurotransmitter seperti glutamat dan substansi P yang dilepaskan di *presinaptik* akan berperan pada transmisi sinaptik dan depolarisasi neuronal cepat. Asam amino seperti glutamat dan aspartat akan melakukan aktivasi terhadap reseptor *amino-3-hydroxyl-*

amino-3-hydroxyl-4-propionic acid (AMPA) dan reseptor kainate (KAR). Reseptor A mengikat glutamat yang menyebabkan aktivasi reseptor,



membuka kanal dan memungkinkan perpindahan ion Na^+ kedalam sel. Meningkatnya perpindahan ion natrium akan menyebabkan depolarisasi *second order neuron* dan memungkinkan sinyal noxious berpindah secara cepat ke lokasi supraspinal untuk membentuk persepsi. Pada stimulus noxious frekuensi tinggi yang terus menerus akan menyebabkan reseptor AMPA dan KAR merangsang reseptor *N-methyl-D-aspartic acid* (NMDA). Reseptor NMDA memegang peranan pada perubahan patofisiologis seperti pada mekanisme yang disebut *wind up*, yaitu melakukan fasilitasi sehingga terjadi sensitisasi sentral (Frizelle H, 2006; *The American Society of Anesthesiologist task force on acute pain management*, 2004; Tanra AH et al., 2013).



Gambar 1. Lintasan nyeri : transduksi, konduksi, transmisi, modulasi dan persepsi.

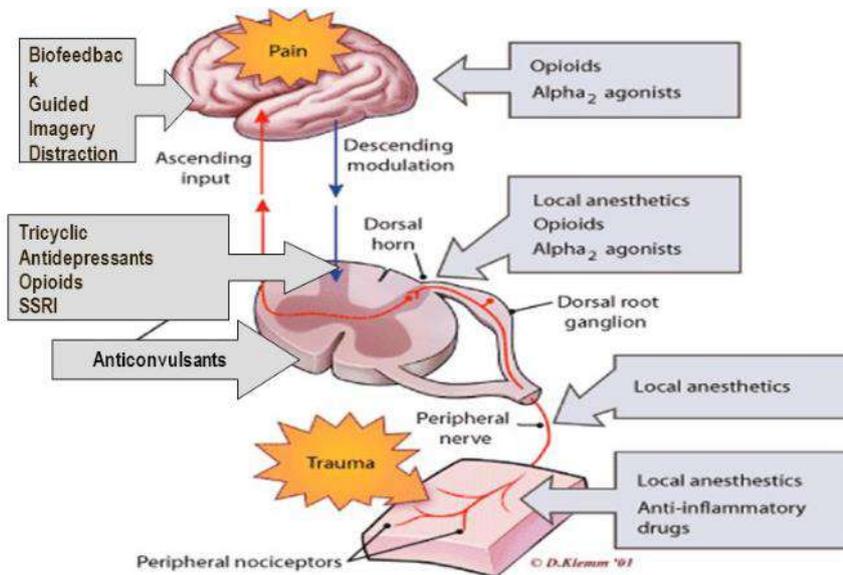
...asi dari : Gottscalk A et al. Am Fam Physician 2001;63:198 and Kehlet H et al. g.1993;77:1049. Dikutip dari: Tanra AH, Rehatta NM, Musba MT. Lintasan am: Penatalaksanaan nyeri. Edisi 1. Makassar: Bagian ilmu anestesi perawatan n manajemen nyeri fakultas kedokteran universitas hasanuddin,2013;2-10.



4. *Proses modulasi* adalah proses interaksi antara sistem analgetik endogen yang dihasilkan oleh tubuh dengan isyarat nyeri yang masuk di medula spinalis. Analgetik endogen (enkefalin, endorfin, serotonin) dapat menahan impuls nyeri pada kornu posterior medula spinalis. Kornu posterior sebagai pintu dapat terbuka dan tertutup untuk menyalurkan impuls nyeri untuk analgetik endogen tersebut. Terdapat 3 sistem yang berperan pada proses ini yaitu opioid, noradrenergik dan serotonergik. Aktivasi dari sistem ini akan meningkatkan modulasi inhibisi pada daerah kornu dorsalis terutama sistem opioid yang akan menghambat transmisi nosisepsi. Pada proses inilah opioid memegang peranan penting dalam penanganan nyeri pascabedah (Frizelle H, 2006; *The American Society of Anesthesiologist task force on acute pain management*, 2004; Tanra AH *et al.*, 2013).
5. *Persepsi*, hasil akhir dari interaksi yang kompleks dari proses transduksi, transmisi dan modulasi yang pada akhirnya menghasilkan suatu proses subyektif yang dikenal sebagai persepsi nyeri (Frizelle H, 2006; *The American Society of Anesthesiologist task force on acute pain management*, 2004; Tanra AH *et al.*, 2013).



Lintasan Nyeri - Manajemen Nyeri



Gambar 2. Lintasan nyeri dan intervensi yang dapat memodulasi aktivitas nyeri pada tiap poin.

Dikutip dari: Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Am Fam Physician* 2001; 63: 1979-84²³

1. Plastisitas Susunan Saraf

Dalam keadaan normal maka rangsang kuat akan dirasakan sebagai nyeri, sebaliknya rangsang lemah dirasakan sebagai bukan nyeri. Rangsang kuat akan dihantarkan oleh serabut kecil yaitu A- δ yang bermielin atau serabut C yang tidak bermielin. Sedangkan rangsang lemah dihantarkan oleh serabut besar yaitu serabut A- β yang bermielin (Ramsay MA, 2000; Vadivelu *Net al.*, 2010).

Akan tetapi bila ada kerusakan jaringan atau proses inflamasi, rangsang lemah pada daerah perlukaan, yang dalam keadaan normal

menimbulkan nyeri sekarang menjadi nyeri, keadaan ini disebut (hiperalgesia primer). Selain itu rangsang kuat pada daerah



sekitar luka yang tampak normal, dirasakan sebagai nyeri yang lebih hebat dan berlangsung lebih lama walaupun rangsangan sudah dihentikan, keadaan ini disebut sebagai hiperalgesia sekunder. Hal ini menunjukkan bahwa dalam keadaan terdapat kerusakan jaringan maka terjadi pula perubahan sifat saraf. Kemampuan saraf untuk berubah sifat, disebut sebagai plastisitas susunan saraf. Plastisitas ini dapat terjadi karena tiap terjadi kerusakan jaringan atau proses inflamasi akan diikuti pula dengan sensitasi baik di perifer maupun di sentral (Ramsay MA, 2000; Vadivelu *Net al.*, 2010).

2. Sensitisasi Perifer

Kerusakan jaringan akan menyebabkan dilepaskannya sejumlah substansi nyeri berupa ion kalium (K^+), hidrogen (H^+), serotonin, bradikinin, histamin, prostaglandin dan lain-lain. Substansi nyeri ini akan merangsang dilepaskannya substansi P dari ujung serabut A- δ dan serabut C yang disebut sebagai nosiseptor. Antara substansi nyeri dengan nosiseptor terjadi reaksi positif *feedback* artinya makin banyak nosiseptor yang dibangkitkan, diikuti peningkatan sensitivitas nosiseptor itu (Ramsay MA, 2000; Vadivelu *Net al.*, 2010).

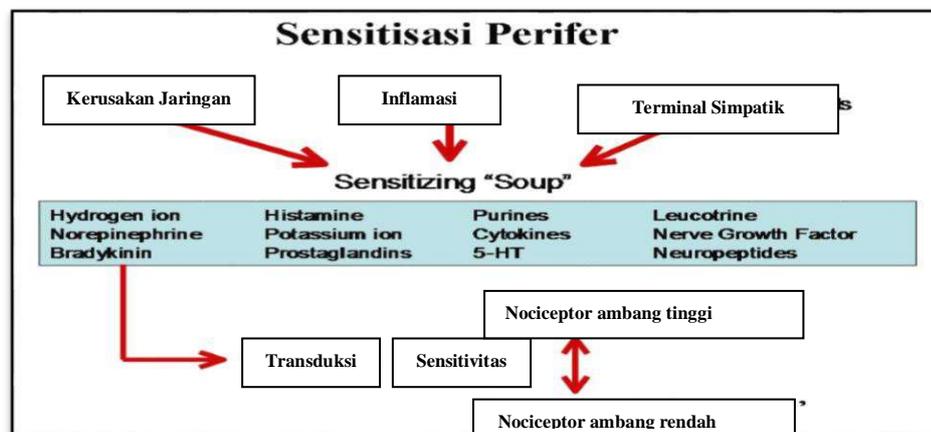
Peningkatan jumlah maupun peningkatan sensitivitas nosiseptor ini menyebabkan proses transduksi makin meningkat pula. Meningkatnya

transduksi menyebabkan terjadinya hiperalgesia primer pada kerusakan jaringan. Selain itu terlepasnya substansi nyeri juga mensensitasi nosiseptor disekitarnya, yang akan menyebabkan



terjadinya hiperalgesia sekunder (Ramsay MA, 2000; Vadivelu Net *al.*, 2010).

Kerusakan jaringan khususnya jaringan lemak akan menyebabkan terlepasnya asam arakhidonat, yang dengan bantuan enzim siklooksigenase (COX), akan diubah menjadi prostaglandin, yang merupakan salah satu substansi nyeri. OAINS pada umumnya merupakan antagonis enzim COX. Dengan cara menghambat pembentukan prostaglandin inilah, suatu OAINS menekan proses sensitasi perifer, menekan proses transduksi yang akhirnya dapat mengurangi rasa nyeri (Ramsay MA, 2000; Vadivelu Net *al.*, 2010).



Gambar 3.Sensitisasi Perifer

Dikutip dan dimodifikasi dari : Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. *Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged.* *AnesthAnalg.* 2003;97:534-40.

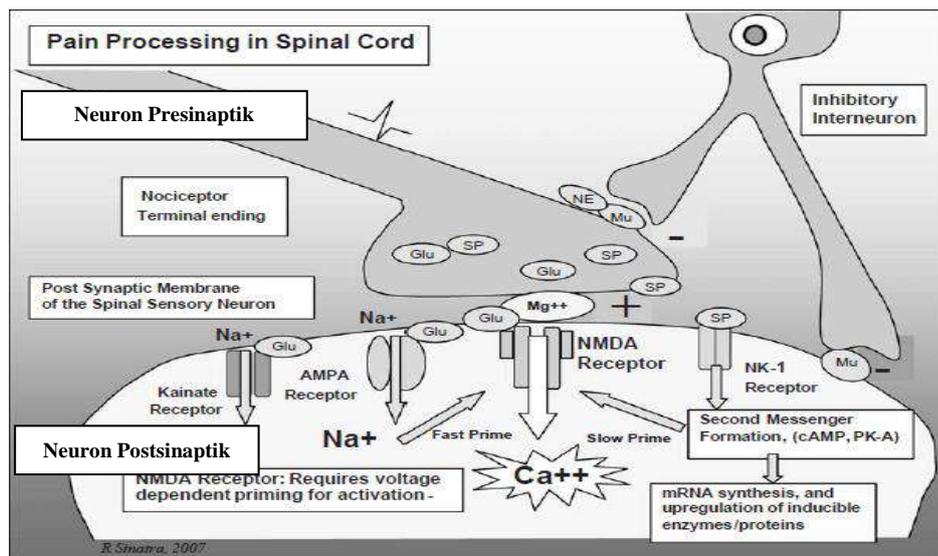
3. Sensitisasi Sentral

Impuls nyeri dari perifer ke kornu posterior menyebabkan sensitasi sentral. Impuls nyeri yang berkepanjangan di kornu posterior menyebabkan depolarisasi yang berkepanjangan



(hiperdepolarisasi), dan inilah yang menyebabkan hipersensitivitas kornu posterior yang kemudian disebut sebagai sensitisasi sentral. Bila terjadi sensitisasi sentral maka suatu rangsang lemah yang dihantarkan oleh serabut saraf A- β dapat menimbulkan nyeri, yang disebut sebagai *allodinia* (Ramsay MA, 2000; Vadivelu Net al., 2010).

Hiperpolarisasi terjadi akibat aktivasi dari reseptor *N methyl-D-Aspartic Acid* (NMDA) oleh transmitter glutamat. Bila terjadi aktivasi dari reseptor NMDA ini maka ion natrium (Na^+) dan kalsium (Ca^{2+}) akan influks yang merupakan awal dari depolarisasi. Hiperpolarisasi ini dapat ditekan dengan opiod, karena opiod adalah antagonis dari reseptor NMDA (Ramsay MA, 2000; Vadivelu Net al., 2010).



Gambar 4. Sensitisasi Sentral

Dikutip dari Vadivelu N, Whitney CJ, Sinatra RS. Pain pathways and acute pain p. In: Sinatra RS, de Leon-Cassasola, Viscusi ER, editors. Acute pain ment. Cambridge: Cambridge University Press;2007. p.10.



B. Lidokain: Aspek Farmakologi

Lidokain [2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl) acetamide] adalah obat anestetik lokal yang sering digunakan, dan merupakan golongan anestetik lokal tipe amino-amida. Lidokain merupakan basa lemah (pKa 7,9) dan kurang larut dalam air (Koppert *Wet al.*, 2004; Stoelting RK, 2015).

Voltage-gated sodium channel merupakan target klasik dari lidokain. Mereka dibentuk oleh kompleks protein glikosilasi dengan satu subunit α (260.000 Dalton), dan subunit β 1 sampai β 4 (33.000 sampai 38.000 Dalton). Subunit α memiliki empat homolog utama (1 sampai 4), masing-masing terdiri dari enam segmen helikoidal transmembran (S1 sampai S6) dan daerah nonhelikoidal antara S5 dan S6 (segmen P), dimana saluran natrium terletak. Pada mamalia, *voltage gated sodium channel* memiliki 9 tipe yang berbeda (*isotypes*) dari subunit α (Nav 1.1 sampai 1.9), dan beberapa dari mereka terkait dengan nyeri neuropatik (Nav 1.3, 1.7, 1.8 dan 1.9) dan yang lainnya berkaitan dengan nyeri inflamasi (Nav 1.7, 1.8, dan 1.9) (Koppert *Wet al.*, 2004).

Setelah melewati membran sel saraf, pH interselular mengkonversi lidokain ke dalam bentuk terionisasi, yang memiliki efek yang ireversibel pada bagian S6 dari empat domain subunit α didalam *voltage-gated sodium channel*. Aksi dari anestetik lokal yaitu meningkatkan ambang

terhadap rangsangan listrik yang meningkat secara bertahap, menekan puncak aksi potensial, dan memperlambat konduksi impuls



saraf. Hal ini mengurangi kemungkinan propagasi dari aksi potensial dan menyebabkan kegagalan konduksi saraf. Hilangnya fungsi sensorik secara progresif dengan urutan sebagai berikut: nyeri, suhu, sentuhan, tekanan dalam, dan hilangnya fungsi motorik, menurut diameter serabut saraf (Koppert *Wet al.*, 2004).

Afinitas lidokain pada saluran natrium bervariasi sesuai dengan konformasi saluran, menjadi lebih besar ketika saluran terbuka (aktif atau inaktif) dan menurun ketika tertutup (dionaktifkan atau pada saat istirahat). Dengan demikian, jumlah molekul lidokain terionisasi yang memiliki akses ke tempat aksinya akan meningkat bila terjadi stimulasi saraf dengan frekuensi yang lebih tinggi, sehingga menghasilkan peningkatan derajat blokade (Koppert *Wet al.*, 2004).

Dalam praktek klinis, lidokain dapat digunakan dalam berbagai bentuk (yaitu, cairan, tetes mata, krim) dan rute pemberian yang berbeda-beda (yaitu, epidural, subarachnoid, intrapleura, intravena, intramuskular, intraartikular, topikal), tapi disini kita akan fokus pada pemberian intravena (Koppert *Wet al.*, 2004).

1. Farmakokinetik

Lidokain menunjukkan onset yang cepat, dengan durasi aksi yang pendek setelah pemberian intravena. Onset kerjanya kurang lebih 1 menit

dan waktu paruh 10 sampai 20 menit setelah pemberian bolus

a. Lidokain mencapai konsentrasi plasma plateau setelah pemberian bolus dan infus selama 30 sampai 60 menit tanpa pemberian bolus



sebelumnya, yang menunjukkan waktu paruhnya 10 sampai 20 menit. Lidokain dieliminasi terutama oleh metabolisme di hati (Weinberg *Let al.*, 2015).

Absorpsi ; farmakoinetik lidokain telah diteliti dalam beberapa metode klinis, yang melibatkan pasien sehat, pasien dengan sindrom nyeri kronik, dan pasien dengan gagal jantung. Kecepatan onset lidokain adalah 1 sampai 5 menit setelah infiltrasi lokal, dan 5 sampai 15 menit setelah blok nervus perifer. Absorpsi lidokain tergantung pada total dosis yang diberikan, rute pemberian, dan aliran darah pada daerah injeksi (Weinberg *Let al.*, 2015).

Jika lidokain diberikan pada orang normal secara intravena, volume distribusinya adalah 0,6-4,5 L/Kg. Plasma binding dari lidokain berbanding terbalik dengan konsentrasi obatnya (Weinberg *Let al.*, 2015).

Lidokain mengalami dealkalisasi di hati oleh enzim sitokrom P450 membentuk beberapa metabolit. *Monoethylglycine xylidide* dan *glycine xylidide* merupakan metabolit aktif, dimana keduanya memiliki potensi yang lebih rendah dari lidokain tetapi memiliki aktivitas farmakologik yang sama dengan lidokain. Setelah pemberian intravena, konsentrasi *monoethylglycine xylidide* dan *glycine xylidide* kira kira 11% sampai 36%, dan 5% sampai 11%, dari total konsentrasi plasma lidokain (Weinberg *Let al.*, 2015).

Aliran darah hepar berpengaruh pada metabolisme lidokain dimana metabolisme lidokain menurun pada pasien dengan gagal jantung f, penyakit hati kronis, insufisiensi hepar dan setelah infark



miokard akut. Lidokain dan metabolitnya terutama diekskresikan di ginjal. Kurang dari 10% lidokain diekskresikan tanpa dimetabolisme (Weinberg *Let al.*, 2015).

Bersihan plasma total pada sukarelawan sehat adalah 10-20 ml/min per kilogram. Eliminasi terutama di hepar, kurang lebih 60% dosis oral akan dimetabolisme di hepar sebelum mencapai sirkulasi sistemik (Weinberg *Let al.*, 2015).

Dosis maksimal lidokain utamanya berdasarkan rekomendasi dari pabrik dan studi pada hewan. Dosis maksimal lidokain untuk infiltrasi dan teknik blokade nervus regional adalah 4,5 mg/kg jika tanpa epinefrin dan 7 mg/kg jika dengan epinefrin 1:200.000. pada studi hewan ED₅₀ lidokain intravena untuk toksisitas SSP adalah 19,5 mg/kg dan untuk toksisitas kardiak 21 mg/kg (Weinberg *Let al.*, 2015).

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

an infus lidokain secara subkutan mungkin lebih baik daripada
a karena menghasilkan kadar plasma yang lebih stabil, dan efek



terapi dapat dicapai dengan menghindari efek toksik yang disebabkan oleh pemberian berulang bolus intravena atau infus jangka panjang (Weinberg *Let al.*, 2015).

Tujuan dari pemberian infus lidokain intravena adalah untuk mencapai konsentrasi steady state dan meminimalkan toksisitas sistemik. Implikasi farmakokinetik memberikan dosis bolus sebelum diberikan infus kontinu penting. Teknik ini akan meningkatkan konsentrasi plasma yang memungkinkan kadar terapeutik lebih cepat tercapai. Hsu et al mengevaluasi farmakokinetik lidokain selama 2 hari pemberian infus pada pasien yang menjalani operasi jantung. Studi ini menyimpulkan bahwa konsentrasi plasma lidokain lebih akurat dideskripsikan menggunakan dua model kompartemen farmakokinetik, dan menyarankan infus lidokain diberikan berdasarkan berat badan, dan dosisnya dikurangi setelah 24 jam untuk menghindari toksisitas. Penulis menyarankan pemberian 1 mg/kg bolus, diikuti 50 mcg/kg/mnt pada jam pertama, kemudian 25 mcg/kg/mnt pada jam kedua, kemudian 12 mcg/mnt selama 22 jam, dan 10 mcg/kg/mnt untuk sisa 24 jam (Weinberg *Let al.*, 2015).

Beratnya efek samping tergantung pada dosis, kecepatan, dan tempat pemberian, serta status fisik pasien dalam kaitannya dengan umurnya, kondisi klinis, dan kehamilan (Stoelting RK, 2015). Bila konsentrasi lidokain dalam sirkulasi sistemik meningkat, beberapa tanda

gejala yang terkait dengan sistem saraf pusat dan sistem skuler berkembang. Analgesia dan inhibisi dari neuron motorik



kortikal telah dilaporkan dengan level serum yang lebih rendah dari 5 µg/ml, yang menjelaskan aksi anti konvulsannya. Parestesia perioral, rasa logam, pusing, berbicara kacau, diplopia, tinitus, kebingungan, agitasi, spasme otot, dan kejang telah dilaporkan pada level serum yang lebih tinggi. Kadang-kadang, kejang merupakan indikasi pertama adanya intoksikasi berat, yang disebabkan oleh penghambatan neuron inhibisi reseptor GABA (gamma-aminobutyric acid) dalam amygdala otak. Biasanya, kejang terlihat dengan kadar dalam plasma yang lebih tinggi dari 8 µg/ml, tapi dapat juga terlihat dengan kadar plasma yang lebih rendah bila adanya hiperkapnia. Bradikardia dengan pemanjangan *interval* PR dan pelebaran kompleks QRS terlihat pada toksisitas kardiovaskuler. Alergi terhadap amino amida sangat langka, sekitar 1% dari reaksi yang tercatat (Nakhli M Set *al.*, 2018; Yon JH *et al.*, 2014). Pengobatan intoksikasi yaitu langkah-langkah suportif dengan oksigenasi, hidrasi, penggunaan vasopresor, obat-obatan inotropik, anti konvulsan, dan anti aritmia bila diperlukan (Stoelting RK, 2015).

Tabel 1. Efek lidokain sesuai dengan konsentrasi dalam plasma.
Dikutip dari: Stoelting (2015)

Konsentrasi plasma lidokain(µg/ml)	Efek
1-5	Analgesia
5-10	Parestesia perioral, tinitus, spasme otot, hipotensi sistemik, depresi miokard
	Kejang, penurunan kesadaran
	Apnea, koma
	Depresi kardiovaskuler



Tabel 2. Efek samping toksisitas lidokain

Dikutip dari : Weinberg L, Peake B, Tan C, Nikfarjam M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: A review. *World J Anesthesiol* 2015; 4(2): 17-29

Sistem	Efek
Sistem saraf pusat	<p>Efek bifasik</p> <p>Awal : Eksitasi SSP ditandai dengan kejang</p> <p>Lanjut : Depresi SSP, hilangnya kejang, penurunan kesadaran, depresi napas dan atau arrest</p> <p>Mekanisme : inhibisi lokal dari jalur inhibitori SSP (menyebabkan stimulasi SSP), kemudian terjadi inhibisi baik jalur inhibisi maupun eksitasi (Inhibisi SSP)</p> <p>Tanda dan gejala :</p> <p>Ansietas</p> <p>Pusing atang kepala melayang</p> <p>Bingung</p> <p>Euforia</p> <p>Tinnitus</p> <p>Pandangan kabur atau diplopia</p> <p>Mual dan muntah</p> <p>Twiching atau tremor</p> <p>Kejang dan penurunan kesadaran</p>
Kardiovaskuler	<p>Efek umum</p> <p>Blok konduksi impuls saraf</p> <p>Gangguan aliran natrium pada kanal natrium</p> <p>Stabilisasi dari membran eksitasi</p> <p>Hambatan inisiasi impuls saraf</p> <p>Pemanjangan fase 4 depolarisasi diastolik</p> <p>Pengurangan automatisasi</p> <p>Penurunan periode refrakter absolut</p> <p>Penurunan durasi aksi potensial</p> <p>Ambang ventrikel fibrilasi : meningkat</p> <p>Konsentrasi serum yang tinggi:</p> <p>Blokade kanal natrium</p> <p>Depresi laju depolarisasi selama fase 0 dari aksi potensial jantung</p> <p>Aritmia re-entrant</p> <p>Penekanan konduksi dari nodus sinoatrial dan atrioventrikular</p> <p>Tanda dan gejala :</p> <p>Bradikardia</p> <p>Hipotensi</p> <p>Depresi kardiovaskuler</p> <p>Henti jantung</p>
Respirasi	<p>Tanda dan gejala</p> <p>Takipnea</p> <p>Depresi napas</p> <p>Henti napas</p>
Imunologi	<p>Sangat jarang terjadi</p> <p>Tanda dan gejala</p> <p>Lesi pada kulit : urtikaria dan edema</p> <p>Anafilaksis</p>



2. Lidokain Intravena

Setelah pemberian intravena, awalnya didistribusikan ke organ dengan vaskularisasi yang tinggi, seperti otak, ginjal, dan hati, dan kemudian ke organ dengan vaskularisasi yang lebih kurang seperti kulit, otot rangka, dan jaringan lemak. Lidokain memiliki volume distribusi yang tinggi (91 L/Kg), dan partisi koefisien minyak/air 366, dengan potensi *intermediate*. Sekitar 60% dari molekulnya berikatan dengan protein plasma, terutama α 1-*acid glycoprotein*. Sekitar 40% dari lidokain intravena secara temporer diekstraksi pertama kali melalui paru-paru, dimana pH lebih rendah daripada plasma. Akibatnya, ini akan mengurangi kemungkinan intoksikasi dalam kasus yang disebabkan oleh pemberian intravena. Sekitar 90% dari lidokain intravena akan mengalami metabolisme hepatic, dan memiliki waktu paruh 1,5-2 jam (Koppert Wet *al.*, 2004; Stoelting RK, 2015).

Lidokain intravena memiliki aksi perifer dan sentral, dan mekanismenya meliputi: blokade saluran natrium, aksi glisinergik, blokade reseptor NMDA, dan pengurangan substansi P. Konsentrasi rendah lidokain menghambat aktivitas abnormal dalam serabut aferen primer terutama serabut C, menyebabkan blokade simpatik dan vasodilatasi, dan memutuskan lingkaran setan yang bertanggung jawab dalam pemeliharaan nyeri (Stoelting RK, 2015).



Lidokain intravena menekan eksitabilitas saraf pada neuron kornu
menekan aktivitas lonjakan, amplitudo, dan waktu konduksi dari

serabut saraf bermielin A δ dan serabut saraf C tidak bermielin, menurunkan respon saraf terhadap nyeri pascabedah dengan memblokir atau menghambat konduksi saraf, menekan sensitivitas sentral, menghambat neuron *visceromotor* spinal, memiliki efek anti inflamasi, dan mengurangi nyeri pascabedah dalam praktek klinis (Yang SY *et al.*, 2013).

Blokade saluran natrium menyebabkan penghambatan timbulnya aktivitas saraf spontan. Hal ini akan mengurangi hiperaktivitas saraf, yang menyebabkan nyeri. Dalam konsentrasi terapeutik, lidokain mengurangi hipereksitabilitas tanpa mempengaruhi konduksi saraf (Stoelting RK, 2015).

Lidokain intravena menyebabkan penurunan sensitivitas dalam medula spinalis, menurunkan aktivitas neuron medula spinalis dan mengurangi depolarisasi pasca sinaps yang dimediasi oleh N-methyl-D-aspartate (NMDA) dan reseptor neurokinin sehingga dapat mengurangi aktivitas glutamat di kornu dorsalis medula spinalis, inhibisi reseptor glisin dan efeknya lebih besar pada subkelompok neuron medula spinalis (Stoelting RK, 2015; Oliveira CMB *et al.*, 2010). Lidokain sangat peka terhadap hipereksitabilitas saraf. Hal ini dapat dijelaskan dengan perubahan dalam ekspresi saluran natrium pada neuron yang rusak, sehingga lidokain yang banyak akan menginduksi blokade (Stoelting RK, 2015).

Lidokain memiliki potensi kerja sebagai antiinflamasi yang poten, namun sampai saat ini belum ada studi yang didesain dengan baik



untuk kegunaan ini dalam aspek klinis. Beberapa efek lidokain pada sel inflamasi telah diketahui. Beberapa data yang terkumpulkan menunjukkan kekuatan anti inflamasi dari lidokain ini dapat melebihi dari kekuatan antiinflamasi non steroid dan steroid itu sendiri. Namun demikian lidokain belum diterima sebagai terapi pada kondisi spesifik ini dan adanya resiko toksisitas, terutama pada pasien yang tidak dimonitor dengan baik, dapat mengurangi penggunaannya sebagai antiinflamasi. Sayangnya mekanisme molekuler spesifik yang melibatkan migrasi dari granulosit PMN dan radikal bebas belum sepenuhnya diketahui, blokade kanal natrium dapat dieksklusikan. Pertama, karena secara in vivo larutan anestesi lokal dapat aktif pada konsentrasi yang cukup rendah untuk menyebabkan blokade kanal natrium dan kedua secara in vitro, kanal natrium tidak selamanya ada pada membran sel yang diperiksa (Weinberg *Let al.*, 2015).

Mekanisme efek antiinflamasi dari lidokain sangatlah kompleks dan multifaktorial. In vitro pre-inkubasi dari sel granulosit PMN atau monosit dengan konsentrasi lidokain yang berbeda beda menunjukkan hambatan pelepasan leukotrin B4, dimana leukotrin B4 dan prostaglandin E2 dapat menginduksi udema, sehingga blokade dari pelepasan leukotrin B4 dapat menjelaskan efek lidokain pada jaringan inflamasi dan pencegahan edema. Namun demikian pada periode perioperatif, terbentuknya edema

yang kompleks dan multifaktorial, sehingga untuk mengevaluasi efek lidokain intravena terhadap terbentuknya edema masih memerlukan studi lebih lanjut (Weinberg *Let al.*, 2015).



Lidokain telah diketahui menghambat pelepasan interleukin-1 (IL-1), sebuah mediator inflamasi yang bekerjapadagranulosit PMN, yang nantinya akan mengaktifkan fagositosis, ledakan respirasi, degranulasi dan kemotaksis. Kurangnya pelepasan interleukin ini juga berperan dalam efek antiinflamasi dari lidokain. In-vitro, lidokain pada konsentrasi 0,2-20,0 mmol/L, menghambat produksi IL-1 pada sel mononuklear darah perifer. Pada studi in vivo menunjukkan, lidokain pada konsentrasi mikromolartinggi dapat menghambat pelepasan histamin dari leukosit manusia, sel mast, dan basofil. Berdasarkan beberapa bukti diatas, efek antiinflamasi dari lidokain mungkin diakibatkan oleh efek langsung pada makrofag dan fungsi sel granulosit polimorfonuklear, dan sebagai tambahan pada penghambatan dari beberapa marker pada kaskade inflamasi (Weinberg *Let al.*, 2015).

Asam arakhidonat (di lepaskan dari fosfolipid) dan generasi eicosanoids selanjutnya memiliki fungsi penting dalam pengaturan pemeliharaan jaringan dan respon patofisiologis terhadap cedera organ dan iskemia. Lidokain berinteraksi dua arah dengan fosfolipase A2; menyebabkan inhibisi pada konsentrasi yang tinggi dan efek stimulasi pada konsentrasi rendah. Lidokain telah menunjukkan efek inhibisi dari biosintesis prostaglandin spontan pada studi invitro sebelumnya. Pada percobaan pada hewan, pemberian lidokain topikal pada luka bakar

akkan penurunan produksi prostaglandin, juga pada studi lainnya
akkan penurunan sekresi prostaglandin pada mukosa lambung



setelah intervensi dengan lidokain. Efek inhibisi terhadap prostaglandin ini yang dapat menjelaskan efek kuat antinospesitif dan antiinflamasi lidokain intravena yang ditunjukkan pada pasien dengan luka bakar berat (Weinberg *Let al.*, 2015).

Beberapa studi *in vivo* dan *in vitro* menunjukkan lidokain juga menghambat pelepasan tromboksan B₂ yang mencegah agregasi platelet, sehingga dapat mencegah terjadinya trombosis vena. Lidokain juga dapat menghambat pelepasan histamin dari sel mast pada konsentrasi rendah (Weinberg *Let al.*, 2015).

Lidokain intravena tidak boleh digunakan pada pasien dengan aritmia, gagal jantung, penyakit arteri koroner, *Adams Stokes*, atau blok jantung. Harus diperhatikan ketika menggunakan lidokain pada pasien dengan gagal hati, sinus bradikardi, *incomplete branch block*. Efek samping yang paling sering biasanya berkaitan dengan SSP. Pasien mungkin menjadi: mengantuk, pusing, rasa logam, sakit kepala, penglihatan kabur, parestesia, disartria, euforia, dan mual. Pemberian dosis tinggi yang cepat dapat menyebabkan tinitus, kelemahan, tremor, dan agitasi. Perubahan kardiovaskuler biasanya minimal dengan dosis biasa (Stoelting RK, 2015).

3. Lidokain intravena dan nyeri pascabedah

Beberapa penulis telah menunjukkan bahwa dosis rendah dari (konsentrasi plasma dibawah 5 µg/ml) menumpulkan respon nyeri prosedur pembedahan, tanpa mengganggu konduksi saraf normal,



dengan kejadian efek samping yang sangat rendah. Dosis terbaik dari lidokain untuk mendapatkan efikasi yang lebih besar pada pengobatan nyeri pascabedah belum ditetapkan, mungkin karena pola sensitisasi sentral dan perifer berbeda tergantung dari jenis dan lokasi pembedahan (Stoelting RK, 2015).

Lidokain intravena memiliki sifat analgesia, antihiperalgnesia, dan anti inflamasi, dan mampu mengurangi kebutuhan analgetik selama dan sesudah operasi serta mengurangi lama rawat di rumah sakit. Efeknya lebih terasa saat infus lidokain diberikan selama operasi dan dapat dilanjutkan beberapa hari atau minggu, yaitu melebihi waktu infus selama operasi dan waktu paruh di plasma, maka akan mempengaruhi organ target yang lain, dan tidak hanya *voltage-gated sodium channels*, hal ini menunjukkan pencegahan terhadap hipersensitivitas sistem saraf sentral dan perifer atau keduanya (Stoelting RK, 2015).

Selain mempengaruhi *voltage-gated sodium channels* (Nav) terutama isotipe Nav 1.7, 1.8, dan 1.9 yang ada pada nosiseptor dalam jaringan yang meradang, lidokain mempengaruhi *G protein-coupled receptors* (GPCR), reseptor NMDA (N-methyl-D-aspartat), saluran kalium dan kalsium, mengganggu konduksi impuls eksitatorik pada serabut A-delta dan serabut C, nyeri viseral, sensitisasi sentral, dan respon imun.

Tampaknya lidokain menyebabkan blokade langsung reseptor NMDA

menghambat protein kinase C (PKC), sehingga mencegah
esia pascabedah dan toleransi opioid (Stoelting RK, 2015).



Lidokain menghambat, melalui GPCR dengan beberapa proses inflamasi, seperti sensitisasi neutrofil dan degranulasi lisosomal, produksi radikal bebas, dan sekresi sitokin oleh makrofag dan sel glial (Stoelting RK, 2015).

Meskipun lidokain, memiliki afinitas yang kurang terhadap *voltage-gated potassium and calcium channels*, tapi masih berpengaruh. Biasanya, lidokain memblokir saluran ion yang terbuka, mirip dengan keadaan pada saluran natrium. Penghambatan saluran kalsium di ujung saraf presinaptik, mempengaruhi secara signifikan propagasi impuls nyeri. Telah dihipotesiskan bahwa lidokain mengurangi sitokin yang diinduksi oleh kerusakan sel dengan menggunakan adenosine triphosphate (ATP) mitokondria yang tergantung saluran kalium (Stoelting RK, 2015).

C. Fentanil

Fentanil adalah opioid agonis sintetik derivat fenilpiperidin yang secara struktural berkaitan dengan meperidin. Fentanil merupakan modifikasi sederhana dari struktur fenilpiperidine. Sebagai analgesik, fentanil memiliki efek 75 hingga 125 kali lebih poten daripada morfin. Fentanil pertama kali disintesis oleh Janssen Pharmaceutica pada tahun 1960. Fentanil bekerja sebagai agonis dari reseptor μ_1 dan μ_2 di seluruh sistem saraf pusat dan jaringan lainnya (Dahan Aet al., 2013; Egan vbertt C, 2018).



1. Farmakokinetik

Fentanil memiliki nilai pKa 8,4 dibandingkan dengan pH normal manusia dan bentuk aktif yang tidak terionisasi 8,5%. Fentanil lebih larut lemak dan memiliki ikatan protein yang besar yaitu 90% dibandingkan meperidin, sehingga onsetnya lebih cepat daripada meperidin \pm 3-5 menit. Fentanil memiliki potensi 100 kali morfin, durasi kerja 20-60 menit setelah pemberian dosis tunggal intravena (Butterworth JF, 2013).

Fentanil dosis tunggal intravena memiliki onset yang lebih cepat dan durasi kerja yang lebih singkat dari morfin oleh karena sifat lipofilik dari fentanil sehingga dapat melewati sawar darah otak dengan mudah. Sebaliknya, durasi singkat fentanil disebabkan oleh redistribusi cepat pada jaringan-jaringan inaktif seperti lemak dan otot skelet. Paru-paru merupakan salah satu tempat penyimpanan dengan estimasi 75% dari dosis awal fentanil (Dahan Aet al., 2013).

Dosis tunggal fentanil yang diberikan intravena memiliki onset yang cepat (1-2 menit) dan durasi yang lebih singkat (1-1,5 jam) dibandingkan dengan morfin. Terdapat perbedaan waktu dimana kadar puncak fentanil dalam plasma berbeda dengan efek puncak memperlambat gelombang EEG yang disebut *effect-site equilibration time* antara otak dan darah, yang berkisar 6,4 menit. Potensi yang lebih besar dan onset yang cepat disebabkan oleh kelarutan fentanil dalam lemak yang lebih besar daripada

Durasi yang singkat menggambarkan kecepatannya mengalami distribusi ke dalam otot dan lemak. Paru juga merupakan gudang



inaktivasi yang besar, dimana 75% fentanil yang diberikan mengalami uptake di paru. Pemberian fentanil secara kontinyu atau berulang, dapat meningkatkan kejenuhan dalam jaringan inaktif ini. Hasilnya, konsentrasi plasma fentanil tidak menurun dengan cepat, durasi analgesia, dan depresi ventilasinya juga akan mengalami pemanjangan (Cummings K&Naguib M, 2015).

2. Metabolisme

Fentanil merupakan opioid sintetik poten yang sangat larut dalam lemak, di mana mempengaruhi kecepatan onset dan durasinya yang pendek. Setelah pemberian intravena, fentanil secara cepat didistribusikan ke otak, jantung dan jaringan yang memiliki perfusi tinggi. Konsentrasi plasma fentanil akan banyak menurun secara lambat selama fase terminal. Fentanil mengalami biotransformasi di hepar oleh *N-dealkylation* dan *hydroxilation* menjadi metabolit inaktif, utamanya norfentanil dan beberapa produk hidroksilasi seperti *hidroxypropionil-fentanil* dan *hidroxypropionil-norfentanil* dan dikatalisasi oleh sistem enzim P450 *cytochrome*. Fentanil diekskresikan melalui ginjal dan dapat dideteksi di urine 72 jam setelah diinjeksi dosis tunggal. Hanya 6% hingga 8% disekresikan di urine tanpa mengalami perubahan. Bersihan hepatic fentanil sangat tinggi, dan lebih dari 60% mengalami pembersihan satu kali. Volume distribusi yang luas,

menunjukkan bahwa kebanyakan obat berada di ekstrasvaskuler dan tidak mengalami biotransformasi. *Norfentanil* disekresi oleh ginjal dan dapat



ditemukan dalam urin selama 48-72 jam setelah pemberian dosis tunggal intravena (Cummings K&Naguib M, 2015; Rosow C&Dershwitz M, 2012).

Fentanil memiliki durasi kerja yang singkat, namun memiliki waktu paruh eliminasi yang lebih lama dibanding morfin, karena fentanil memiliki volume distribusi (V_d) lebih besar daripada morfin, karena fentanil lebih larut dalam lemak. Setelah bolus intravena, fentanil dengan cepat memasuki jaringan. Lebih dari 80% fentanil meninggalkan plasma dan masuk ke jaringan dalam waktu kurang dari 5 menit. Konsentrasi plasma fentanil dipertahankan dengan reuptake dari jaringan inaktif. Waktu paruh eliminasi yang memanjang pada orang tua adalah karena penurunan klirens opioid. Perubahan ini berhubungan dengan penurunan aliran darah hepar, aktivitas enzim mikrosomal dan produksi albumin, karena fentanil sangat berikatan dengan protein, maka fentanil yang diberikan pada orang tua memiliki durasi yang lebih lama dibandingkan dengan orang muda (Butterworth JF, 2013; Cummings K&Naguib M, 2015).

3. Farmakodinamik

Sistem saraf pusat mempengaruhi fungsi seluruh tubuh sehingga efek farmakodinamik dari agonis opioid reseptor μ - dapat diamati pada berbagai sistem organ. Bergantung pada keadaan dan tujuan klinis dari terapi, beberapa efek yang luas ini dapat dilihat sebagai sebuah terapi analgesik yang efektif (Egan TD&Newberrrt C, 2018).

Pada sistem saraf pusat, fentanil memiliki sedikit efek sedasi dibandingkan dengan meperidin dan morfin. Efek sedasi dapat lebih jelas



terlihat dan dapat terjadi hipnosis pada penggunaan dosis tinggi. Dosis opioid yang cukup membuat apnea dan analgesia tidak dapat diandalkan untuk memproduksi ketidaksadaran pada individu sehat. Penggunaan opioid tunggal untuk mendapatkan hipnosis dan analgesia memiliki banyak kasus terjadinya kesadaran intraoperasi (Rosow C&Dershwitz M, 2012).

Pada mata, memberikan gambaran miosis sebagai hasil dari stimulasi pusat *Edinger Westphal* dari nervus okulomotor. Pupil *pinpoint* merupakan tanda patognomonik dari overdosis opioid. Konstriksi pupil dapat maksimal setelah pemberian dosis yang relatif kecil dari opioid, sehingga tidak berguna menilai tingkatan efek dari opioid (Egan TD&Newberrt C, 2018; Rosow C&Dershwitz M, 2012).

Fentanil merupakan opioid yang kuat menekan fungsi pernapasan dan menyebabkan penurunan frekuensi napas dan volume tidal paru-paru serta menurunkan respon tubuh terhadap peningkatan kadar CO₂ dalam darah (*hipercarbia*). Fentanil memiliki sedikit efek pelepasan histamin sehingga penggunaannya pada pasien asma lebih aman jika dibandingkan dengan morfin (Rosow C&Dershwitz M, 2012).

Kekakuan otot dinding dada dapat terjadi (*wooden chest phenomenon*) setelah pemberian intravena, hal ini dapat menyebabkan terganggunya komplians paru dan membatasi ventilasi mekanik (Rosow

hwitz M, 2012).



Pada sistem kardiovaskular, meskipun diberikan dalam dosis yang besar, fentanil tidak akan merangsang pelepasan histamin sehingga tidak akan terjadi dilatasi pembuluh darah vena yang mengakibatkan hipotensi. Namun demikian, kontrol perubahan tekanan darah perlu dilakukan pada pasien neonatus yang diberikan fentanil oleh karena *cardiac output*-nya bergantung pada denyut jantung. Reaksi alergi jarang terjadi akibat pemberian obat ini. Pemberian fentanil dapat menyebabkan penurunan laju jantung (*bradikardi*) dikarenakan perangsangan pada saraf vagus. Fentanil dapat menumpulkan respon simpatis pada prosedur laringoskopi dan intubasi (Egan TD&Newberrrt C, 2018).

Pada saluran pencernaan, fentanil dapat menghambat peristaltik usus (*opioid bowel dysfunction*), memperlambat pengosongan lambung, dan meningkatkan tonus antral. Efek ini dapat menghambat absorpsi dari obat oral yang diberikan secara bersamaan. Makanan tidak lewat ke jejunum untuk beberapa jam, sehingga pasien yang akan dioperasi yang diberikan opioid preoperatif memiliki resiko aspirasi (Egan TD&Newberrrt C, 2018; Rosow C&Dershwitz M, 2012).

Pada sistem bilier, opioid menyebabkan kontraksi dari otot polos pada kantung empedu dan spasme dari spingter Oddi, dan pada beberapa individu, dapat mencetuskan kolik bilier. Seperti halnya pada traktus urinarius, opioid meningkatkan kontraksi ureter dan menurunkan kontraksi

trusor sebagai respon pada distensi kandung kemih dan



meningkatkan tonus spingterurinarius melalui mekanisme sentral dan perifer (Butterworth JF, 2013).

Fentanil secara klinis diberikan dalam rentang dosis yang lebar. Fentanil dosis rendah 1-2 µg/kg intravena diberikan untuk suplemen analgesia. Dosis 2-20 µg/kg intravena diberikan untuk adjuvan anestesi inhalasi dengan tujuan menumpulkan respon sirkulasi dalam laringoskopi untuk intubasi, atau perubahan tingkat stimulasi bedah. Fentanil dosis 1,5-3 µg/kg intravena yang diberikan 5 menit sebelum induksi akan mengurangi dosis inhalasi isofluran atau desfluran dengan N₂O 60% untuk memblokir respon simpatis terhadap stimulasi bedah. Dosis besar, sekitar 50-150 µg/kg intravena, digunakan untuk dosis tunggal sebagai agen utama anestesia. Keuntungannya adalah minimal efek depresi miocardial, tidak adanya pelepasan histamin, dan penekanan respon stres terhadap pembedahan. Kerugiannya antara lain kegagalan mencegah respon simpatis terhadap stimulasi bedah yang menyakitkan, terutama pada pasien dengan fungsi jantung yang baik, kemungkinan pasien bangun, dan depresi napas pasca bedah(Butterworth JF, 2013; Cummings K&Naguib M, 2015).

D. Laminektomi dan Fusi Vertebra

Dekompresi tulang belakang bisa dilakukan di manapun sepanjang tulang belakang dari leher servikal ke lumbal. Prosedur dilakukan melalui bedah di bagian belakang (posterior). Lamina adalah tulang yang menutup bagian belakang kanal tulang belakang dan membuat atap di



atas sumsum tulang belakang. Melepaskan lamina dan jaringan lunak lainnya memberi lebih banyak ruang untuk saraf dan memungkinkan pengangkatan tonjolan tulang. Bergantung pada tingkat stenosis, dapat terjadi pada satu tulang belakang (satu tingkat) atau lebih (multi level). Ada beberapa jenis operasi dekompresi. Laminektomi adalah pengangkatan seluruh lamina tulang, sebagian *facet joint* yang membesar, dan ligamen yang menebal di atas sumsum tulang belakang dan saraf. Laminotomi adalah pengangkatan sebagian kecil lamina dan ligamen, biasanya di satu sisi. Dengan menggunakan metode ini, bantalan alami dari lamina tetap dipertahankan, mengurangi kemungkinan instabilitas tulang belakang pasca bedah. Kadang-kadang endoskopi dapat digunakan, memungkinkan insisi yang lebih kecil dan kurang invasif. Sedangkan foraminotomi adalah pengangkatan tulang di sekitar foramen saraf, ruang antara vertebra dimana serabut saraf keluar dari kanalispinalis. Metode ini digunakan saat degenerasi cakram menyebabkan foramen runtuh, menghasilkan kompresi saraf. Hal ini dapat dilakukan dengan laminektomi atau laminotomi. Laminoplasti adalah perluasan kanalispinalis dengan cara memotong lamina di satu sisi dan mengayunkannya terbuka seperti pintu. Ini hanya digunakan di daerah servikal. Dalam beberapa kasus, fusi vertebra dapat dilakukan pada waktu yang bersamaan untuk membantu menstabilkan bagian vertebra yang

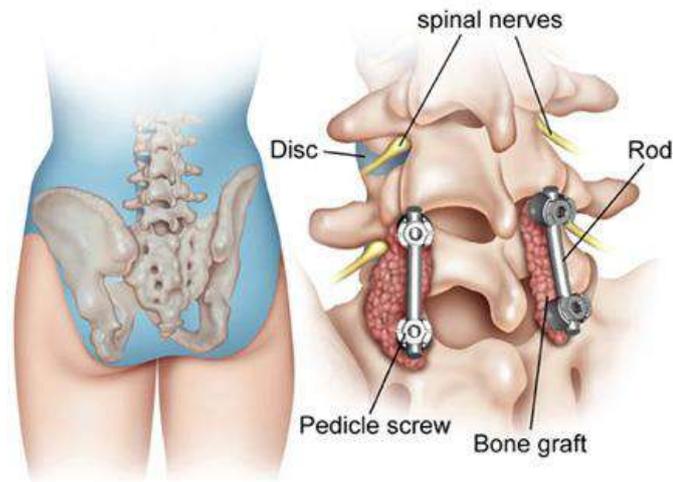
dengan laminektomi. Fusi menggunakan kombinasi *bone graft*, dan batang baja untuk menghubungkan dua vertebra yang



terpisah bersama-sama menjadi satu ruas tulang baru. Fusi sendi mencegah stenosis spinal berulang dan bisa membantu menghilangkan rasa sakit dari tulang belakang yang tidak stabil (Bohinski R, 2018).

Fusi tulang belakang diindikasikan untuk pasien yang didiagnosis dengan deformitas tulang belakang seperti skoliosis, kifosis, atau spondilolistesis, di mana koreksi tulang belakang diperlukan. Tujuan operasi adalah untuk menciptakan keseimbangan tulang belakang pada kedua bidang sagital (samping) dan koroner (depan). Setelah pasien disiapkan dan diposisikan untuk operasi, sayatan dibuat dengan hati-hati di atas ruas vertebra yang terkena. Otot-otot punggung tidak dipotong atau ditmbus tapi dipisahkan dengan lembut dari tulang sehingga tampak tulang belakangnya. Dengan tereksposnya tulang belakang, memungkinkan semua kompresi saraf ditangani. Dengan menggunakan pencitraan navigasi memungkinkan ahli bedah untuk menempatkan sekrup pedikel dengan akurat (gambar 5). Selama fusi vertebra posterior, tulang belakang dan berbagai komponennya dimanipulasi menjadi seimbang. Saat operasi selesai, vertebra berada dalam keseimbangan sagital dan frontal yang sempurna. Begitu tulang belakang seimbang, *bone graft* diletakkan dengan lembut di tulang belakang sehingga terjadi massa fusi konfluen. Bahan *graft* umumnya kombinasi kombinasi tulang pasien sendiri, tulang donor, dan bahan sintesis (Society NAS, 2018).





Gambar 5. Fusi vertebra

Dikutip dari North American Spine Society. Diseases and surgical procedures [online]. [2017] [cited 2018 Feb 23]. Available from: URL: <http://www.stormanesthesia.com>

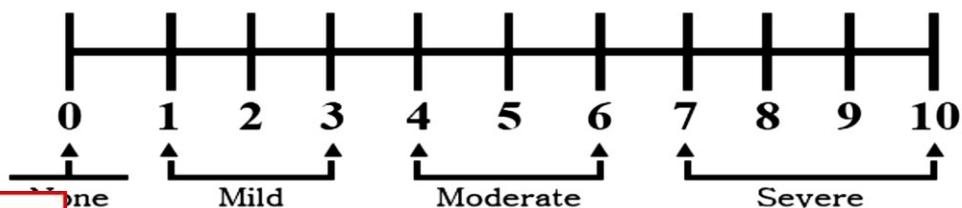
Operasi tulang belakang konvensional sering melibatkan pembedahan luas jaringan subkutan, tulang, dan ligamen dan dengan demikian menghasilkan tingkat nyeri pasca bedah yang cukup tinggi. Oleh karena itu, analgesia yang memadai merupakan aspek penting perawatan pasca bedah. Penanganan nyeri yang memadai pada pasien ini ditambah dengan fakta bahwa mayoritas pasien ini telah menderita nyeri kronis yang sudah ada sebelumnya yang telah diobati dengan analgesik konvensional atau narkotika. Nyeri yang sudah ada sebelumnya bersamaan dengan konsumsi analgesik dan/atau opioid jangka panjang akan mengubah persepsi rasa sakit pada pasien-pasien ini sehingga mempersulit penanganan nyeri. Kontrol rasa sakit yang efektif

ilitasi mobilisasi dini serta memperlancar pembedahan di rumah (Rich P, 2018).



E. Numeric Rating Scale

Skor nyeri sering digunakan untuk menilai adekuasi analgesia pada kajian penelitian. Berdasarkan perubahan pada skor nyeri atau skor nyeri akhir, seorang peneliti dapat menentukan bahwa suatu medikasi atau penanganan dengan analgetik lebih superior dibandingkan dengan yang lain. *Numeric rating scale* (NRS) adalah salah satu contoh skala nyeri yang digunakan pada kajian penelitian. NRS diberikan dengan menanyakan perkiraan intensitas nyeri kepada pasien secara verbal pada skala 0 sampai 10, dengan angka 0 menunjukkan nyeri tidak dirasakan dan 10 menunjukkan nyeri paling berat yang dibayangkan.(Gambar 5). Pada uji klinis dari pasien dengan arthritis rheumatoid atau kanker, menunjukkan bahwa penilaian nyeri dengan NRS adalah realistis, mudah bagi pasien untuk dimengerti, dan mudah bagi peneliti untuk menilai. Dibandingkan dengan *Visual Analog Scale* (VAS), NRS memiliki keuntungan secara klinis sehubungan dengan validitas dan kesederhanaan, dimana VAS membutuhkan peralatan khusus dan ketepatan dalam pengukuran. Sementara itu hasil pengukuran tidak menunjukkan kemaknaan secara klinis (Breivik *et al.*, 2008).



6. Numeric Rating Scale

Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals
Assessment of pain. *Br J Anaesth.* 2008;101(1): p.17-24



Digunakan pada dewasa dan anak-anak (>9 tahun) pada semua kondisi dimana pasien yang dirawat mampu menggunakan angka dalam menilai intensitas nyeri (Breivik *et al.*, 2008).

1. Pasien diajukan pertanyaan berikut:

- a. Angka berapa yang akan anda berikan untuk menilai nyeri anda sekarang?
- b. Angka berapa pada skala diantara 0 sampai 10 yang akan anda berikan?
- c. Pada angka berapa nyeri tersebut berada pada kondisi yang dapat anda terima?

2. Jika penjelasan pada poin pertama tidak cukup untuk pasien, umumnya sangat membantu untuk lebih jauh menjelaskan atau mengajukan konsep *NRS* dengan urutan sebagai berikut:

- a. 0 = Tidak nyeri
- b. 1 – 3 = Nyeri ringan
- c. 4 – 6 = Nyeri sedang
- d. 7 – 10 = Nyeri berat

3. Tim yang bersifat interdisipliner dengan bekerja sama dengan pasien/keluarga (jika dibutuhkan), dapat menentukan intervensi yang sesuai sebagai respon dari hasil penilaian dengan *NRS* (Breivik *et al.*, 2008).



D. *Patient-Controlled Analgesia (PCA)*

Patient-Controlled Analgesia (PCA) pada umumnya diartikan sebagai pemberian opioid sesuai dengan kebutuhan, intermiten, intravena dibawah kontrol pasien (dengan atau tanpa infus kontinu/*background infusion*). Teknik ini didasarkan pada penggunaan dari mikroprosesor canggih yang dikendalikan infus *pump* yang memberikan dosis opioid terprogram ketika pasien menekan tombol permintaan. Beberapa analgetik diberikan dengan berbagai rute pemberian (yaitu, subkutan, intravena, epidural, kateter saraf perifer, atau transdermal) dapat dipertimbangkan dengan menggunakan *PCA* sesuai dengan kebutuhan pasien (Weinberg *Let al.*, 2015).

Konsentrasi terkecil yang dapat meredakan nyeri disebut dengan "*minimum effective analgesic concentration: (MEAC)* yang menandai perbedaan antara nyeri berat dan analgesia. Konsentrasi diskrit memberikan dosis analgesia yang bervariasi antara individu, oleh karena variabilitas farmakodinamik dalam respon terhadap opioid sehingga terdapat kebutuhan dosis yang berbeda-beda pada tiap individu. Dua prasyarat untuk analgesia opioid yang efektif: 1) dosis sesuai individu dan dititrasi sesuai dengan respon nyeri sampai mencapai *MEAC* dan memberikan analgesia, dan 2) mempertahankan konsentrasi plasma yang konstan dari opioid (Grass JA, 2005).

PCA memiliki beberapa cara pemberian. Ada 2 cara pemberian yang umum yaitu *demand dosing* (ukuran dosis yang tetap yang



dikelola sendiri secara intermiten) dan infus kontinu ditambah dengan *demand dosing* (infus kontinu/*background infusion* yang konstan yang diberikan sebagai tambahan *demand dosing* pasien). Untuk semua *PCA*, terdapat beberapa variabel dasar sebagai berikut: dosis *loading* inisial, interval *lockout*, *background infusion rate*, batas 1 jam dan 4 jam. Dosis *loading* inisial dapat digunakan oleh perawat di *post anesthesia care unit* (PACU) untuk titrasi opioid ke *MEAC* atau oleh perawat pascabedah untuk memberikan "*breakthrough dose*". *Demand dose* (kadang-kali disebut dosis inkremental atau dosis *PCA*) adalah kuantitas dosis analgetik yang diberikan kepada pasien pada aktivasi tombol permintaan. Untuk mencegah overdosis karena permintaan yang terus-menerus, semua perangkat *PCA* menggunakan interval *lockout*, yang merupakan lamanya waktu setelah dosis permintaan pasien diberikan, selama itu perangkat tidak akan memberikan dosis permintaan yang lain (bahkan jika pasien menekan tombol permintaan). *Background infusion* atau infus kontinu adalah kecepatan infus konstan yang diberikan terlepas dari apakah pasien mengaktifkan dosis permintaan atau tidak. Beberapa perangkat memasukkan batas 1 jam dan atau 4 jam, dengan maksud pemrograman perangkat untuk membatasi supaya tidak lebih melebihi interval 1 jam atau 4 jam untuk mengurangi dosis kumulatif total dari aktivasi tombol permintaan yang berhasil diberikan pada akhir dari interval *lockout* (Grass



Tabel 3. Rejimen *IV-Patient Controlled Analgesia* secara umum untuk opioid. Dikutip dari: Grass JA (2005)

Opioid	Demand dose	Lockout (min)	Continuous basal†
Morphine	1–2 mg	6–10	0–2 mg/h
Hydromorphone	0.2–0.4 mg	6–10	0–0.4 mg/h
Fentanyl	20–50 μ g	5–10	0–60 μ g/h
Sufentanil	4–6 μ g	5–10	0–8 μ g/h
Meperidine†	10–20 mg	6–10	0–20 mg/h
Tramadol	10–20 mg	6–10	0–20 mg/h

**Continuous basal infusion* tidak direkomendasikan untuk pemrograman awal;

†Meperidin hanya diberikan pada pasien yang *intoleran* terhadap opioid yang lain

