DEPARTEMEN ILMU ANESTESI, PERAWATAN INTENSIF DAN MANAJEMEN NYERI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

HASIL PENELITIAN
SEPTEMBER 2023

PERBANDINGAN EFEK ANTINOSISEPTIF ISOFLURANE DAN SEVOFLURANE BERDASARKAN REFLEKS DILATASI PUPIL DAN KADAR NOREPINEFRIN DENGAN MENGGUNAKAN KONSENTRASI MINIMUM ALVEOLAR 1.0

Oleh:
Ahmad Ulil Albab Mukmin
C135181003

Pembimbing Utama
dr. Nur Surya Wirawan, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp.MN(K), MARS
Pembimbing I
dr. Ratnawati, Sp.An-TI,Subsp.MN(K)
Pembimbing II
Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS

DIBAWAKAN SEBAGAI SALAH SATU TUGAS PADA
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

PERBANDINGAN EFEK ANTINOSISEPTIF ISOFLURANE DAN SEVOFLURANE BERDASARKAN REFLEKS DILATASI PUPIL DAN KADAR NOREPINEFRIN DENGAN MENGGUNAKAN KONSENTRASI MINIMUM ALVEOLAR 1.0

Disusun dan diajukan oleh:

Ahmad Ulil Albab Mukmin

C135181003

Pada tanggal 8 September 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama,	Pembimbing Pendamping,
dr. Nur Surya Wirawan, M.Kes,Sp.An-TI,Subsp.MN(K),MARS	dr. Ratnawati, Sp.An-TI,Subsp.MN(K)
NIP. 19820422 200801 1 007	NIP. 19720511 200112 2 001

Ketua Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif FakultasKedokteran Universitas Hasanuddin	Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Dr.dr. Haizah Nurdin, M.Kes,Sp.An-TI,Subsp.TI(K)	Prof. Dr.dr. Haerani Rasyid, M.Kes,Sp.PD-KGH,Sp.GK
NIP. 19810411 201404 2 001	NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Ahmad Ulil Albab
No. Mahasiswa	: C135181003
Program Studi	: Anestesiologi dan Terapi Intensif
Jenjang	: Program Pendidikan Dokter Spesialis-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul perbandingan efek antinosiseptif isoflurane dan sevoflurane berdasarkan refleks dilatasi pupil dan kadar norepinefrin dengan menggunakan konsentrasi minimum alveolar 1.0 adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 17 Januari 2024

Yang menyatakan

Ahmad Ulil Albab

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur senantiasa kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga tesis penelitian dengan judul "Perbandingan Efek Antinosiseptif Isoflurane dan Sevoflurane Berdasarkan Refleks Dilatasi Pupil dan Kadar Norepinefrin dengan Menggunakan Konsentrasi Minimum Alveolar 1.0*"*

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

1. Bapak Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc, selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Ibu Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Sc, SpPD-KGH, SpGK, FINASIM, selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Bapak Prof. dr. Agussalim Bukhari, M.Clin.Med.,Ph.D., Sp.GK(K). selaku wakil dekan bidang akademik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. Bapak dr. Nur Surya Wirawan, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp.MN(K), MARS selaku pembimbing I dan ibu dr. Ratnawati, Sp.An-TI,Subsp.MN(K), Subsp TI (K) selaku pembimbing II serta Bapak Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS selaku pembimbing III atas kesabaran dan ketekunan dalam menyediakan waktu untuk menerima konsultasi peneliti.
5. Bapak Prof. Dr. dr. Syafri Kamsul Arif, Sp.An-TI, Subsp.TI(K), Subsp.An.Kv(K), bapak dr. Alamsyah Ambo Ala Husain, Sp.An-TI, Subsp.MN(K), dan bapak dr. Andi Adil, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp.An.Kv(K) selaku tim penguji yang telah memberikan arahan dan masukan yang bersifat membangun untuk penyempurnaan penulisan.
6. Seluruh keluarga yang telah memberikan dorongan dan dukungan baik moral, materil, serta doa yang tulus.
7. Semua pihak yang telah membantu dalam rangka penyelesaian penelitian ini, baik secara langsung maupun tidak langsung yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

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

Makassar, 2023

dr. Ahmad Ulil Albab Mukmin

Abstrak

Latar Belakang: Tantangan yang dihadapi berkaitan dengan penggunaan anestesi umum adalah dalam melakukan penilaian nyeri pada pasien yang tidak sadar. Refleks dilatasi pupil merupakan penilaian stimulasi berbahaya dan efek analgesik di bawah anestesi inhalasi. Diameter pupil juga dinyatakan sebagai ukuran kadar norepinefrin. Belum ada penelitian yang mengkaji perbandingan efek antinosiseptif antara isoflurane dan sevoflurane yang diukur dengan refleks dilatasi pupil dan kadar norepinefrin di bawah konsentrasi minimum alveolar yang ekuivalen.

Tujuan: Mengetahui perbandingan efek antinosiseptif isoflurane dan sevoflurane berdasarkan refleks dilatasi pupil dan kadar norepinefrin dengan menggunakan konsentrasi minimum alveolar 1.0.

Subjek dan Metode: Desain penelitian adalah uji klinis acak tersamar tunggal. Populasi penelitian adalah seluruh pasien yang menjalani pembedahan dengan anestesi umum dengan menggunakan LMA. Sampel dibagi menjadi dua kelompok secara acak yaitu kelompok I (isoflurane) dan kelompok II (sevoflurane). Dilakukan preoksigenasi dengan menggunakan 1,0 MAC. Setelah target skor bispectral index (BIS) 40-65 tercapai, dilakukan insersi Laryngeal Mask Airway (LMA). Setelah tercapai MAC 1,0, dilakukan dilakukan pengambilan sampel darah pertama untuk pemeriksaan kadar norepinefrin. Dilakukan pupilometri dan stimulasi tetanik, dicatat skor PPI yang didapatkan, kemudian dilakukan pengambilan sampel darah kedua untuk pemeriksaan kadar norepinefrin.

Hasil: Tidak terdapat perbedaan bermakna pada perbandingan skor PPI antara kelompok isoflurane dan sevofluran. Kadar norepinefrin setelah stimulasi lebih tinggi secara signifikan pada kelompok sevofluran.

Simpulan: Efek antinosiseptif isoflurane setara dengan sevoflurane berdasarkan refleks dilatasi pupil. Efek antinosiseptif sevoflurane lebih baik dibandingkan isoflurane berdasarkan kadar norepinefrin. Isoflurane mungkin memiliki mekanisme antinosiseptif lain selain jalur norepinefrin.

Kata kunci: isoflurane; norepinefrin; refleks dilatasi pupil; sevoflurane

Abstract

Background*: The challenge faced in the use of general anesthesia is in assessing pain in unconscious patients. Reflex pupil dilation is an assessment of noxious stimulation and analgesic effects under inhalation anesthesia. Pupil diameter is also expressed as a measure of norepinephrine levels. There have been no studies examining the comparison of the antinociceptive effects between isoflurane and sevoflurane as measured by reflex pupil dilation and norepinephrine levels below the equivalent minimum alveolar concentration.*

Objective*: To determine the comparison of the antinociceptive effects of isoflurane and sevoflurane based on pupil dilation reflex and norepinephrine levels using a minimum alveolar concentration of 1.0.*

Subjects and Methods*: The study design was a single-blind, randomized clinical trial. The study population was all patients who underwent surgery under general anesthesia using LMA. The samples were divided into two groups randomly, namely group I (isoflurane) and group II (sevoflurane). Preoxygenation was carried out using 1.0 MAC. After the target bispectral index (BIS) score of 40-65 is achieved, a Laryngeal Mask Airway (LMA) is inserted. After reaching MAC 1.0, the first blood sample was taken to check norepinephrine levels. Pupillometry and tetanic stimulation were carried out, the PPI score obtained was recorded, then the second blood sample was taken to check norepinephrine levels.*

Results*: There was no significant difference in the comparison of PPI scores between the isoflurane and sevoflurane groups. Norepinephrine levels after stimulation were significantly higher in the sevoflurane group.*

Conclusion*: The antinociceptive effect of isoflurane is equivalent to sevoflurane based on pupillary dilation reflex. The antinociceptive effect of sevoflurane is better than isoflurane based on norepinephrine levels. Isoflurane may have other antinociceptive mechanisms besides the norepinephrine pathway.*

Keywords*: isoflurane; norepinephrine; reflex pupil dilation; sevoflurane*

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI vi
DAFTAR GAMBAR 1
DAFTAR TABEL 2
BAB I PENDAHULUAN 3
1.1 Latar Belakang 3
1.2 Rumusan Masalah 5
1.3 Tujuan Penelitian 6
1.3.1 Tujuan Umum 6
1.3.2 Tujuan Khusus 6
1.4 Hipotesis 6
1.5 Manfaat Penelitian 6
1.5.1 Manfaat Ilmiah 6
1.5.2 Manfaat Praktis 7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA 8
2.1 Anestesi 8
2.1.1 Anestesi umum 8
2.1.2 Anestesi inhalasi 9
2.1.3 *Minimum alveolar concentration* 16
2.1.4 *Laryngeal mask airway* 17
2.2 Antinosiseptif 18
2.2.1 Sistem nosiseptif 18
2.2.2 Jalur antinosiseptif 20
2.3 Refleks Dilatasi Pupil 22
2.6.1 Fisiologi pupil 22
2.6.2 Refleks dilatasi pupil 23
2.6.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi refleks dilatasi pupil 24
2.6.4 Anastesi inhalasi dan refleks dilatasi pupil 25
2.6.5 Algiscan 26
2.4 Norepinefrin 28
2.4.1 Sintesis norepinefrin 28
2.4.2 Norepinefrin pada antinosiseptif 29
2.5 Isoflurane 31
2.5.1 Sifat dan struktur kimia isoflurane 31

2.5.2 Mekanisme aksi isoflurane....32
2.5.3 Kegunaan terapeutik isoflurane....32
2.5.4 Efek isoflurane....33
2.6 Sevoflurane....34
2.6.1 Sifat dan struktur kimia sevoflurane....34
2.6.2 Mekanisme aksi sevoflurane....35
2.6.3 Kegunaan terapeutik sevoflurane....36
2.6.4 Efek sevoflurane....37
2.7 Perbandingan Efek Isoflurane dan Sevoflurane....38
BAB III KERANGKA TEORI....41
BAB IV KERANGKA KONSEP....42
BAB V METODE PENELITIAN....43
5.1 Desain Penelitian....43
5.2 Tempat dan Waktu Penelitian....43
5.2.1 Tempat Penelitian....43
5.2.2 Waktu Penelitian....43
5.3 Populasi dan Sampel Penelitian....43
5.3.1 Populasi Penelitian....43
5.3.2 Sampel Penelitian....43
5.4 Perkiraan Besar Sampel....43
5.5 Kriteria Inklusi, Ekslusi Dan Drop Out....44
5.5.1 Kriteria Inklusi....44
5.5.2 Kriteria Eksklusi....44
5.6 Kriteria *Drop Out*....45
5.7 Ijin Penelitian dan Kelaikan Etik....45
5.8 Metode Kerja....45
5.8.1 Alokasi sampel....45
5.8.2 Cara kerja....45
5.9 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel....46
5.9.1 Identifikasi Variabel....46
5.9.2. Klasifikasi variabel....47
5.10 Definisi Operasional....48
5.11 Pengolahan dan Analisis Data....49
5.12 Jadwal Penelitian....49

5.13 Personalia Penelitian 50
5.14 Alur Penelitian.....51
BAB VI HASIL PENELITIAN 52
BAB VII PEMBAHASAN 59
7.1 Karakteristik Sampel 59
7.2 Efek antinosiseptif isoflurane berdasarkan refleks dilatasi pupil dan kadar norepinefrin dengan menggunakan konsentrasi minimum alveolar 1.0…….59
7.3 Efek antinosiseptif sevoflurane berdasarkan refleks dilatasi pupil dan kadar norepinefrin dengan menggunakan konsentrasi minimum alveolar 1.0.....61
7.4 Perbandingan efek antinosiseptif isoflurane dan sevoflurane berdasarkan refleks dilatasi pupil dan kadar norepinefrin dengan menggunakan konsentrasi minimum alveolar 1.0 63
7.5 Perbandingan efek antinosiseptif isoflurane dan sevoflurane terhadap perubahan tekanan darah, denyut nadi dan skor BIS dengan menggunakan konsentrasi minimum alveolar 1.0 64
DAFTAR PUSTAKA 67

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Korelasi linear antara potensi anestesi dan kelarutan lipid 122
Gambar 2. Situs anestesi pada ligand-gated ion channels..... 166
Gambar 3. Jalur nosisepsi naik dan turun 199
Gambar 4. Jalur antinosiseptif descending..... 20
Gambar 5. Parasimpatis dan simpatis otot iris 222
Gambar 6. Alat Pupilometer *"Algiscan"* 307
Gambar 7. Neuromodulasi fungsi dan ukuran pupil 30
Gambar 8. Struktur molekul isoflurane..... 31
Gambar 9. Struktur molekul sevoflurane 344
Gambar 10. Mekanisme aksi isoflurane dan sevofluran ..... **Error! Bookmark not defined.**9
Gambar 11. Kerangka Teori..... 41
Gambar 12. Kerangka Konsep 42
Gambar 13. Alur penelitian..... 51

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian dengan Variabel Penelitian..... 52
Tabel 2. Perbandingan Kadar Norepinefrin Isoflurane Sebelum dan Setelah Stimulasi.. 52
Tabel 3. Korelasi Skor PPI dengan Kadar Norepinefrin Isoflurane 53
Tabel 4. Perbandingan Kadar Norepinefrin Sevoflurane Sebelum dan Setelah Stimulasi ..... .53
Tabel 5. Korelasi Skor PPI dengan Kadar Norepinefrin Sevoflurane 54
Tabel 6. Perbandingan Skor PPI antara Isoflurane dan Sevoflurane 54
Tabel 7. Perbandingan Kadar Norepinefrin antara Isoflurane dan Sevoflurane 54
Tabel 8. Perbandingan Perubahan Hemodinamik dan Skor BIS Isoflurane Sebelum dan Setelah Stimulasi 55
Tabel 9. Perbandingan Perubahan Hemodinamik dan Skor BIS Sevoflurane Sebelum dan Setelah Stimulasi 56
Tabel 10. Perbandingan Perubahan Hemodinamik antara Isoflurane Sevoflurane Sebelum dan Setelah Stimulasi 57
Tabel 11. Perbandingan Skor BIS antara Isoflurane Sevoflurane Sebelum dan Setelah Stimulasi 58

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Anestesi umum banyak digunakan dalam prosedur pembedahan.[1] Alasan utama penggunaan anestesi umum adalah nosisepsi yang diinduksi oleh pembedahan, karena robekan jaringan dan peradangan. Jika tidak dikontrol, gangguan nosiseptif juga merupakan sumber utama respon hemodinamik dan stres intraoperatif dan sindrom nyeri kronis pasca operasi.[2] Mempertahankan tanda-tanda vital dan biokimia darah dalam kisaran normal selama anestesi sangat menentukan keberhasilan hasil pembedahan dan bahkan kelangsungan hidup pasien.[1]

Tantangan yang dihadapi berkaitan dengan penggunaan anestesi umum adalah dalam melakukan penilaian nyeri pada pasien yang tidak sadar dibawah anestesi umum. Di bawah anestesi umum, komunikasi tidak mungkin dilakukan karena pasien tidak sadar. Pengukuran nosisepsi yang memadai dapat dilakukan dengan titrasi analgesik untuk menghindari kelebihan atau kekurangan dosis. Semakin banyak penelitian berupaya untuk meminimalkan dosis opioid untuk mengurangi efek samping. Penilaian nosiseptif yang benar dan dilakukan berdasarkan kondisi secara individual merupakan tatalaksana penilaian yang ideal. Tanda-tanda vital (denyut jantung, tekanan darah sistolik) atau respon alat gerak banyak digunakan sebagai indikator nosisepsi yang dapat diandalkan pada pasien tidak sadar di bawah anestesi umum.[3]

Refleks dilatasi pupil telah dibuktikan menjadi ukuran yang sangat sensitif dari stimulasi berbahaya, berkorelasi dengan konsentrasi opioid.[4] Diameter pupil menjadi ukuran stimulasi berbahaya yang lebih sensitif daripada variabel detak jantung, tekanan darah arteri, dan indeks bispektral (BIS) yang umum digunakan pada pasien dengan anestesi inhalasi.[4] Refleks dilatasi pupil adalah prediktor respons analgesia yang lebih awal dan lebih sensitif daripada perubahan hemodinamik atau indeks bispektral (BIS) di bawah anestesi umum. Refleks dilatasi pupil dapat berguna untuk menilai nyeri pada pasien yang sulit berkomunikasi langsung. Terlepas dari mekanismenya, refleks dilatasi pupil pada

pasien yang sadar setelah pulih dari anestesi adalah prediktor yang dapat diandalkan untuk tingkat analgesia karena mekanisme refleks dilatasi pupil melibatkan komponen simpatis, refleks dilatasi pupil berbeda dalam kondisi teranestesi dan tidak teranestesi.[5] Dengan demikian, refleks dilatasi pupil merupakan penilaian stimulasi berbahaya dan efek analgesik di bawah anestesi inhalasi sebagai alternatif perubahan hemodinamik dan indeks bispektral.[4] Refleks pelebaran pupil merupakan peningkatan diameter pupil sebagai respons terhadap rangsangan nosiseptif, dimana dapat menggambarkan jumlah nosisepsi pada subjek yang tidak sadar.[6] Saat ini, pengukuran refleks dilatasi pupil dengan pupilometri dengan protokol stimulasi berbahaya berhubungan dengan pemberian opioid pada pasien di bawah anestesi umum yang dapat menggambarkan efek antinosiseptif.[3]

Diameter pupil juga dinyatakan sebagai ukuran kadar norepinefrin.[35] Hal ini karena ukuran pupil dikontrol dengan kuat oleh pelepasan asetilkolin (ACh) dan norepinefrin (NE).[31] Pada tingkat saraf, ukuran pupil telah digunakan sebagai penanda aktivitas di locus coeruleus (LC), struktur kunci untuk pengaturan norepinefrin.[32] Sebuah penelitian melaporkan bahwa antinosiseptif yang diinduksi asam ferulat yang diberikan secara oral dapat diinduksi dengan merangsang pelepasan norepinefrin, terutama seperti yang dilakukan agonis μ, di medula spinalis, yang bekerja pada stimulasi α2-adrenoseptor pada neuron kolinergik.[33]

Efek antinosiseptif dimiliki oleh anestesi inhalasi melalui penekanan aktivitas yang ditimbulkan stimulus berbahaya di cornu dorsal medula spinalis. Konsentrasi alveolar minimum (MAC) berfungsi sebagai ukuran standar potensi agen anestesi inhalasi yang didefinisikan sebagai konsentrasi anestesi pada 1 atmosfer yang menghasilkan imobilitas pada 50% subjek yang terpapar oleh sayatan bedah. Definisi ini mengandaikan bahwa nilai MAC yang setara dari anestesi yang berbeda memiliki potensi yang sama dalam praktik klinis, tetapi MAC berkorelasi buruk dengan derajat hipnosis.[6]

Anestesi seimbang yang ideal dihasilkan dari kombinasi yang tepat antara anestesi inhalasi dan suplemen anestesi seperti opioid. Untuk memastikan pemberian suplemen anestesi yang aman dan percepatan pemulihan dari anestesi umum, maka penting untuk memahami perbedaan sifat analgesik dan hipnosis dari

berbagai anestesi inhalasi. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa MAC yang ekuivalen dari dua anestesi inhalasi tidak akan menunjukkan sifat analgesik yang setara.[7] Penelitian sebelumnya dilakukan oleh Kim *et al*. dalam melakukan perbandingan efek nosiseptif dari sevofluran dan desfluran dengan hasil bahwa jumlah perubahan refleks dilatasi pupil, rata-rata tekanan darah arteri dan detak jantung setelah *standardized noxious stimulation* (SNT) tidak berbeda antara anestesi sevofluran dan desfluran. Hasil tersebut menunjukkan bahwa sevofluran dan desfluran mungkin tidak memiliki sifat antinosiseptif yang berbeda pada MAC yang setara.[6]

Selain sevoflurane dan desflurane, isoflurane juga mempunyai sifat antinosiseptif.[8] Isoflurane dan sevoflurane merupakan anestesi inhalasi yang memiliki efek serupa pada reseptor, namun berbeda dalam efeknya pada sistem glutamatergik. Isoflurane mengurangi pelepasan glutamat yang bergantung pada kalsium dengan cara yang berbanding terbalik dengan dosis. Konsentrasi isoflurane 0,5, 1,5, dan 3,0% mengurangi pelepasan glutamat masing-masing sebesar 56, 43, dan 36%. Hasil tersebut menunjukkan bahwa pada dosis tinggi, anestesi isoflurane memiliki potensi untuk mempertahankan aktivitas eksitatorik ke tingkat yang lebih besar daripada sevoflurane.[9] Namun belum ada penelitian yang mengkaji perbandingan efek antinosiseptif antara isoflurane dan sevoflurane yang diukur dengan refleks dilatasi pupil dan dan kadar norepinefrin di bawah konsentrasi minimum alveolar yang ekuivalen. Oleh karena itu, penelitian ini tertarik untuk menganalisis perbandingan efek antinosiseptif antara isoflurane dan sevoflurane menggunakan refleks dilatasi pupil dan kadar norepinefrin di bawah konsentrasi minimum alveolar yang ekuivalen.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini yaitu mengetahui perbandingan efek antinosiseptif isoflurane dan sevoflurane berdasarkan refleks dilatasi pupil dan kadar norepinefrin dengan menggunakan konsentrasi minimum alveolar 1.0.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan efek antinosiseptif isoflurane dan sevoflurane berdasarkan refleks dilatasi pupil dan kadar norepinefrin dengan menggunakan konsentrasi minimum alveolar 1.0.

1.3.2 Tujuan Khusus

a. Untuk mengetahui efek antinosiseptif isoflurane berdasarkan refleks dilatasi pupil dan kadar norepinefrin dengan menggunakan konsentrasi minimum alveolar 1.0.
b. Untuk mengetahui efek antinosiseptif sevoflurane berdasarkan refleks dilatasi pupil dan kadar norepinefrin dengan menggunakan konsentrasi minimum alveolar 1.0.
c. Untuk mengetahui perbandingan efek antinosiseptif isoflurane dan sevoflurane berdasarkan refleks dilatasi pupil dan kadar norepinefrin dengan menggunakan konsentrasi minimum alveolar 1.0.
d. Untuk mengetahui korelasi antara efek antinosiseptif isoflurane dan sevoflurane berdasarkan refleks dilatasi pupil dengan kadar norepinefrin dengan menggunakan konsentrasi minimum alveolar 1.0.

1.4 Hipotesis

Sevoflurane memiliki efek antinosiseptif yang lebih baik dibandingkan isoflurane yang diukur menggunakan refleks dilatasi pupil dan kadar norepinefrin dengan menggunakan konsentrasi minimum alveolar 1.0.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Ilmiah

Menjadi sumbangan data ilmiah pada keilmuan mengenai perbandingan efek antinosiseptif isoflurane dan sevoflurane berdasarkan refleks dilatasi pupil dan kadar norepinefrin dengan menggunakan konsentrasi minimum alveolar 1.0.

1.5.2 Manfaat Praktis

Menjadi rekomendasi pemilihan anestesi inhalasi yang lebih efektif terkait perannya sebagai antinosiseptif.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anestesi

2.1.1 Anestesi umum

Istilah anestesi digunakan untuk menandakan ketidakpekaan terhadap nyeri pembedahan. Namun, masih belum ada konsensus tentang definisi anestesi umum yang lebih objektif.[13] Anestesi umum merupakan keadaan reversibel yang diinduksi oleh obat yang terdiri dari ketidaksadaran, amnesia, antinosisepsi, dan imobilitas, dengan pemeliharaan stabilitas fisiologis.[2] Anestesi umum semakin banyak digunakan untuk teknik diagnostik dan terapeutik noninvasif dan invasif minimal yang memerlukan imobilisasi dan sedasi dalam pada pasien, seperti dalam radiologi pediatrik dan endoskopi, radiologi intervensi, terapi elektrokonvulsif, terapi radiasi, berbagai prosedur kardiologi, biopsi transbronkial, dan urologi. Tatalaksana tersebut menekankan pada efektifitas biaya, lama tinggal di rumah sakit, dan kepuasan pasien, pemulihan yang cepat dan minimalisasi efek samping.[13]

Anestesi bekerja di otak, terutama melalui modulasi reseptor target.[14] Ada dua jenis reseptor yang terlibat dalam mekanisme aksi anestesi umum meliputi reseptor neurotransmitter dan saluran ion. Saluran latar belakang juga digambarkan sebagai target tindakan anestesi.[15] Nosisepsi yang diinduksi oleh pembedahan, karena robekan jaringan dan peradangan menjadi alasan utama penggunaan anestesi umum. Jika tidak dikontrol, gangguan nosiseptif juga merupakan sumber utama respon hemodinamik dan stres intraoperatif dan sindrom nyeri kronis pasca operasi.[2] Efek samping penggunaan anestesi umum meliputi ketidakstabilan otonom, hipotermia, disritmia jantung, mual, muntah, dan delirium. Efek tersebut tidak hanya menyebabkan ketidaknyamanan bagi pasien tetapi juga menunda pemulangan dan meningkatkan biaya. Dalam beberapa kasus, penggunaan anestesi umum di luar ruang operasi dapat menimbulkan risiko yang lebih besar bagi pasien daripada prosedur itu sendiri. Anestesi inhalasi memberikan asestesi yang cepat dengan sedikit efek samping.[13]

2.1.2 Anestesi inhalasi

Anestesi inhalasi menjadi salah satu jenis anestesi yang banyak digunakan dalam praktik klinis. Anestesi inhalasi memungkinkan kontrol hipnosis, blok sensorik/motorik, dan refleks otonom dengan cara yang bergantung pada dosis.[14] Anestesi inhalasi telah digunakan untuk induksi dan pemeliharaan anestesi umum lebih dari 150 tahun.[16] Agen anestesi inhalasi yang umum digunakan dalam praktek klinis adalah *nitrous oxide* dan cairan yang mudah menguap seperti desfluran, sevofluran, dan isofluran. Agen anestesi inhalasi memiliki batas keamanan yang sangat sempit, dan masing-masing memiliki efek samping yang khas. Agen anestesi inhalasi yang ideal akan menghasilkan induksi yang cepat dan pemulihan yang cepat dari anestesi.[17]

1. Farmakokinetik anestesi inhalasi

   Kedalaman anestesi yang dihasilkan oleh anestesi inhalasi tergantung pada konsentrasi agen anestesi di otak. Kecepatan induksi dan kecepatan pemulihan mengikuti kecepatan perubahan konsentrasi agen anestesi di otak. Selama induksi, gas harus berpindah dari alat anestesi ke alveoli paru, dari alveoli ke darah, dan dari darah ke otak. Pada penghentian anestesi, gas yang dihirup bergerak ke arah yang berlawanan melintasi antarmuka yang sama. Gaya utama yang mengatur pergerakan gas anestesi ini adalah difusi atau gradien konsentrasi, dan perpindahan gas saat bergerak dari satu kompartemen ke kompartemen lainnya melintasi antarmuka biologis yang ditentukan oleh dua hukum gas. Hukum Dalton berkaitan dengan tekanan parsial (atau ketegangan) gas dan menyatakan bahwa dalam campuran gas, tekanan parsial dari setiap komponen gas berhubungan langsung dengan konsentrasinya dalam campuran. Hukum Henry menggambarkan kelarutan gas dalam cairan dan menyatakan bahwa jumlah yang akan larut dalam cairan sebanding dengan tekanan parsial gas yang bersentuhan langsung dengan cairan.[18]

   Konsentrasi alveolar dari anestesi inhalasi sangat penting untuk onset anestesi. Karena otak memiliki perfusi yang sangat baik, tegangan anestesi inhalasi di otak mengikuti tegangan darah arteri, yang dengan sendirinya

diseimbangkan dengan tegangan alveolar saat darah melewati mikrovaskulatur paru. Dalam batas yang luas, apapun yang meningkatkan pengiriman anestesi ke alveoli, dan meningkatkan tekanan parsial alveolarnya, akan mempercepat onset anestesi, dan apapun yang meningkatkan pengeluarannya dari paru, dengan kata lain apapun yang meningkatkan keseluruhan transfer alveolar ke paru-paru menuju sirkulasi pulmonal, dan dengan demikian meningkatkan penyerapan sistemik, akan mengurangi tekanan parsial alveolar dan memperlambat onset anestesi.[18]

Faktor-faktor yang mempengaruhi penyerapan dan pelepasan agen anestesi inhalasi yaitu[19]

a. Konsentrasi alveolar agen inhalasi
    1) Konsentrasi yang dihirup
        a) Aliran gas segar
        b) Volume sistem pernapasan
        c) Penyerapan sirkuit.
    2) Ventilasi alveolar
    3) Kapasitas residu fungsional
b. Penyerapan obat dari paru-paru
    1) Kelarutan (koefisien partisi darah-gas)
    2) Aliran darah alveolar paru (curah jantung)
    3) Gradien tekanan parsial alveolar-vena
    4) Efek gas kedua

2. Efek farmakologis anestesi inhalasi

Skala yang menilai potensi anestesi inhalasi ditentukan oleh konsentrasi alveolar minimum (MAC) yang merupakan konsentrasi minimal agen anestesi inhalasi di alveolus yang mencegah pergerakan 50% pasien setelah stimulasi bedah, khususnya sayatan kulit. Dosis agen inhalasi dinyatakan sebagai persen dari total campuran gas, berbeda dengan miligram seperti pada obat oral atau parenteral. MAC 95% mengacu pada konsentrasi anestesi di mana 95% pasien tidak akan bergerak selama sayatan kulit bedah dan 1,3 kali MAC.[16,18]

3. Toksisitas anestesi inhalasi

Anestesi inhalasi dapat menyebabkan depresi kardiopulmoner dan kematian pada konsentrasi yang dekat dengan konsentrasi anestesi yang menghasilkan anestesi dalam, peningkatan dalam praktiknya telah mengurangi kematian yang disebabkan oleh anestesi hingga sekitar 1 per 250.000 pasien sehat.[13] Pada konsentrasi yang berbeda anestesi inhalasi menginduksi berbagai efek klinis reversibel. Konsentrasi rendah dapat menyebabkan amnesia, euforia, analgesia, hipnosis, eksitasi, dan hiperrefleksia. Konsentrasi yang lebih tinggi menyebabkan sedasi yang dalam, relaksasi otot, dan berkurangnya respons motorik dan otonom terhadap rangsangan berbahaya, efek yang berkembang menjadi anestesi bedah.[16] Toksisitas organ jarang terjadi pada pasien yang terpapar anestesi inhalasi untuk pembedahan. Namun, penggunaan agen inhalasi untuk sedasi dan pengobatan status epileptikus refrakter dan status asmatikus sering berkepanjangan yang menimbulkan kekhawatiran pada potensi toksisitas organ.[20]

4. Mekanisme aksi anestesi inhalasi

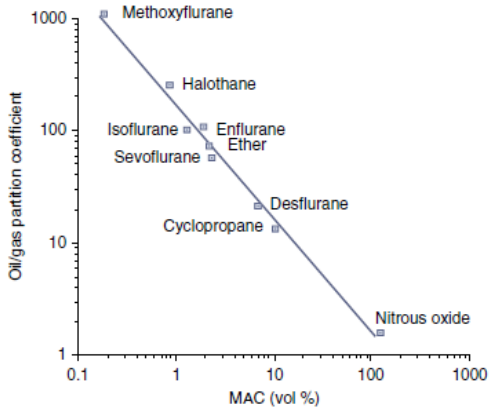
Mekanisme aksi anestesi inhalasi termasuk interaksi spesifik pada banyak reseptor sistem saraf pusat termasuk sirkuit inhibitorik dan eksitatorik.[16] Agen anestesi bekerja non-spesifik pada komponen lipid sel hidrofobik. Selama beberapa dekade terakhir, bagaimanapun, telah dikonfirmasi bahwa tindakan pada reseptor protein (misalnya saluran ion bergerbang ligan) bertanggung jawab atas banyak efek agen anestesi inhalasi. Potensiasi pada reseptor $GABA_A$ oleh anestesi volatil dan penghambatan pada reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) merupakan mekanisme aksi yang penting dari anestesi.[19] Beberapa mekanisme aksi anestesi inhalasi dijelaskan sebagai berikut:

a. Teori membran lipid

Sampai awal 1980-an, sebagian besar perhatian diarahkan pada lapisan lipid ganda membran plasma, khususnya kemampuan anestesi untuk menyebabkan ekspansi membran, fluidisasi lipid, atau pemisahan fase lateral.

Dengan masing-masing efek ini, dipostulasikan bahwa, sebagai akibat dari perubahan dalam lapisan ganda lipid, membran neuronal menjadi tidak mampu untuk memfasilitasi perubahan dalam konfigurasi protein yang diperlukan untuk langkah-langkah penting dalam transmisi impuls saraf seperti pergerakan gerbang ion, pelepasan transmitter sinaptik, dan pengikatan transmitter ke reseptor.[18]

Teori ekspansi membran adalah hasil alami dari hipotesis volume kritis. Penyerapan molekul anestesi oleh fase lipid menyebabkan membran mengembang, mencegah konstituen membran intrinsik yang penting berfungsi dengan baik. Pergeseran paralel dalam langkah-langkah fluidisasi lipid dan aktivitas enzim yang terikat membran menunjukkan bahwa gangguan struktur lipid normal ini dapat mengakibatkan perubahan fungsional yang cukup untuk mengganggu transmisi saraf. Teori pemisahan fase lateral didasarkan pada gagasan bahwa lipid membran ada dalam dua keadaan: volume tinggi, keadaan sol yang tidak teratur dan keadaan gel yang padat dan teratur. Kemampuan lipid untuk mengubah dari konfigurasi sol ke gel, atau untuk dikompresi secara lateral di dalam membran, dianggap mengakomodasi perubahan konformasi yang perlu terjadi untuk pembukaan saluran ion.[18]



Gambar 1. Korelasi linear antara potensi anestesi dan kelarutan lipid
Dikutip dari: Ganzberg SI, Haas DA. General Anesthesia [Internet]. Seventh Edition. Pharmacology and Therapeutics for Dentistry: Seventh Edition. Elsevier; 2016. 221–240.

Gambar 1 merupakan korelasi linear antara potensi anestesi dan kelarutan lipid. Potensi ditunjukkan oleh konsentrasi alveolar minimum (MAC) dan kelarutan lemak oleh koefisien partisi minyak zaitun/gas.

b. Mekanisme yang melibatkan protein membran

Protein membran merupakan lingkungan hidrofobik kedua yang dapat berinteraksi dengan molekul anestesi. Pemikiran bahwa protein membran adalah target aksi anestesi menarik untuk beberapa alasan. Pertama, ini konsisten dengan cara kerja sebagian besar obat yang mempengaruhi sistem saraf pusat (SSP). Kedua, seleksi alosterik dari suatu konformasi protein dengan pengikatan bahkan satu molekul kecil pun dapat memiliki efek nyata pada fungsi protein. Ketiga, paling baik menjelaskan perbedaan aksi di antara berbagai anestesi dengan mengasumsikan bahwa agen ini memberikan efek yang berbeda pada protein yang sama atau mempengaruhi protein yang berbeda secara bersamaan.[18]

Reseptor γ-aminobutyric acid A ($GABA_A$) terlibat dalam efek depresan SSP dari sebagian besar anestesi. Stimulasi situs reseptor ini meningkatkan aktivitas GABA di situsnya sendiri yang terpisah. Hiperpolarisasi neuron yang terkena menghambat aktivitas neuron. Reseptor glisin merupakan kelompok lain dari reseptor inhibitork yang diaktifkan oleh setidaknya beberapa anestesi inhalasi dalam konsentrasi yang relevan secara klinis. Reseptor rangsang yang diblokir oleh agen anestesi spesifik meliputi reseptor N-metil-d-aspartat (NMDA), kainat, dan α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol propionat (AMPA). Anestesi inhalasi tertentu memblokir reseptor AMPA dan kainate. Beberapa jenis saluran K^+ 2-pori-domain diaktifkan secara bervariasi oleh anestesi inhalasi. Saluran-saluran ini responsif terhadap pembawa pesan kedua intraseluler dan diyakini mengatur rangsangan neuron dan pelepasan neurotransmitter. Beberapa jenis saluran Ca^{2+} dan Na^+ dihambat oleh konsentrasi obat secara klinis dan dapat memberikan pengaruh penghambatan pada pelepasan neurotransmiter. Beberapa reseptor berpasangan protein G (GPCR) dipengaruhi oleh konsentrasi klinis anestesi umum. Salah satu contoh penting adalah sistem

efektor reseptor α2-adrenergik. Stimulasi sistem ini oleh dexmedetomidine agonis α2 selektif secara signifikan mempotensiasi potensi anestesi dari anestesi inhalasi. Potensiasi serupa dapat diperoleh dengan obat yang merangsang reseptor opioid atau memblokir sintase nitrat oksida.[18] Anestesi tertentu telah terbukti mengganggu kemampuan sinaptosom (saraf terminal terisolasi) untuk menyerap dan mempertahankan neurotransmiter katekolamin dan mitokondria untuk menghasilkan adenosin trifosfat (ATP) dan untuk mengambil Ca^{2+}. Ada beberapa bukti yang menunjukkan bahwa efek anestesi spesifik pada fungsi mitokondria menjadi salah satu mekanisme aksi anestesi inhalasi.[18]

Mekanisme aksi anestesi inhalasi dapat disubklasifikasikan sebagai makroskopis (otak dan medula spinalis), mikroskopis (sinapsis dan akson), dan molekuler (membran pra dan pasca-sinaptik) yang dijelaskan sebagai berikut:[13]

a. Makroskopik

Pada tingkat medula spinalis, anestesi inhalasi menurunkan transmisi informasi aferen berbahaya yang naik dari sumsum tulang belakang ke korteks serebral melalui talamus, sehingga menurunkan modulasi supraspinal. Ada juga penghambatan aktivitas saraf eferen tulang belakang yang mengurangi respons gerakan terhadap rasa sakit. Sebaliknya, hipnosis dan amnesia dimediasi di tingkat supraspinal. Agen inhalasi secara global menekan aliran darah serebral dan metabolisme glukosa.[13]

b. Sinaptik

Fungsi saraf yang mendasari aktivitas jaringan adalah konduksi aksonal dan transmisi sinaptik. Konsentrasi klinis anestesi inhalasi mempengaruhi lebih banyak transmisi sinaptik. Anestesi inhalasi menekan sinapsis eksitatorik dan meningkatkan sinapsis inhibitorik.[13] Aksi agen inhalasi pada saluran ion jaringan saraf dapat mempengaruhi pelepasan neurotransmiter presinaptik, mengubah ambang respons pasca-sinaptik menjadi neurotransmiter, atau keduanya. Anestesi inhalasi diyakini menghambat aktivitas saluran presinaptik eksitatorik yang dimediasi oleh

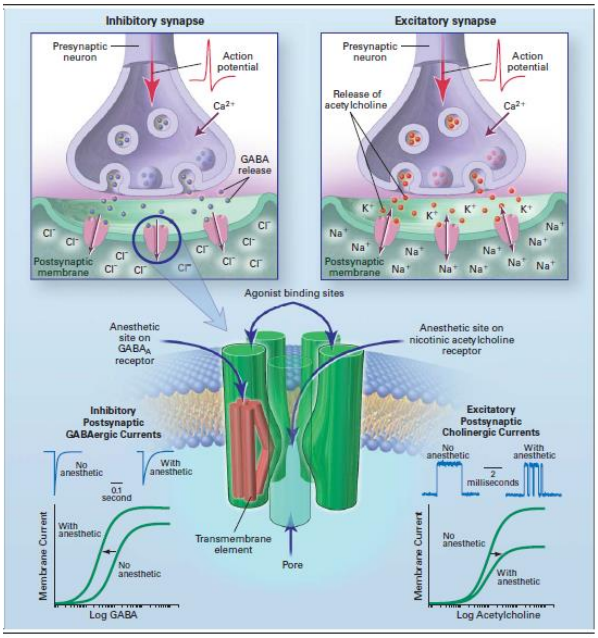
reseptor nikotinik, serotonergik, dan glutaminergik saraf, sementara juga menambah aktivitas saluran inhibitorik pasca-sinaptik yang dimediasi oleh $GABA_A$ dan reseptor glisin. Efek gabungannya adalah mengurangi transmisi saraf dan sinaptik.[13]

c. Tindakan molekuler situs protein anestesi inhalasi

Anestesi telah lama diketahui berinteraksi dengan rongga kecil di dalam sebagian besar protein globular, tetapi dengan selektivitas yang cukup besar. Meskipun anestesi mengubah fungsi berbagai aktifitas sinyal protein sitoplasma, termasuk protein kinase C, protein yang dianggap sebagai target molekuler anestesi yang paling mungkin adalah saluran ion. Saluran ion adalah protein yang mengatur aliran ion melintasi membran sitoplasma. Berbagai saluran ion yang memodulasi aktivitas listrik sel terkait dengan tindakan perilaku atau fisiologis anestesi. Beberapa saluran ini sensitif terhadap berbagai anestesi inhalasi. Saluran ion yang sensitif terhadap anestetik inhalasi pada konsentrasi yang efektif secara klinis termasuk superfamili reseptor neurotransmitter "cysteineloop", yang meliputi nikotinat asetilkolin, serotonin tipe 3, $GABA_A$, dan reseptor glisin, dan reseptor glutamat yang diaktifkan oleh N-methyld-aspartat (NMDA) atau asam-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionat (AMPA).[13]

Di dalam sinapsis, saluran ion dapat mempengaruhi pelepasan neurotransmiter presinaptik dan mengubah rangsangan postinaptik sebagai respons terhadap pelepasan neurotransmiter. Kanal ion gerbang-voltase untuk natrium, kalium, dan kalsium juga sensitif terhadap beberapa anestesi inhalasi, meskipun biasanya pada konsentrasi yang lebih tinggi daripada yang digunakan secara klinis. Hipotesis kerja adalah bahwa anestesi inhalasi meningkatkan penghambatan aktivitas saluran postsinaptik ($GABA_A$ dan reseptor glisin) dan menghambat aktivitas saluran sinaptik (nikotinik asetilkolin, serotonin, dan reseptor glutamat) (Gambar 2). Pada konsentrasi yang efektif secara klinis, anestesi umum meningkatkan sensitivitas reseptor terhadap GABA dan memperpanjang arus penghambatan yang dimediasi reseptor setelah sebuah aktifitas pelepasan GABA. Hal ini menambah

penghambatan rangsangan saraf post sinaptik yang dimediasi oleh reseptor $GABA_A$. Potensi dengan anestesi volatil meningkatkan fungsi reseptor $GABA_A$ in vitro sejajar dengan imobilitas MAC. Selain reseptor $GABA_A$, saluran ion lain mungkin memiliki peran dalam imobilitas yang diinduksi anestesi. Pada neuron motorik tulang belakang, anestesi volatil menambah aktivitas reseptor glisin dan menghambat reseptor AMPA dan NMDA.[13]



Gambar 2. Situs anestesi pada *ligand-gated ion channels*
Dikutip dari: Campagna JA, Ph D, Miller KW, Phil D, Forman SA, Ph D. Mechanisms of Actions of Inhaled Anesthetics. N Engl J Med. 2003;349(9):909–10.

2.1.3 *Minimum alveolar concentration*

Minimum alveolar concentration (MAC) atau Konsentrasi alveolar median (MAC) didefinisikan sebagai konsentrasi alveolar minimum di permukaan laut anestesi inhalasi yang diperlukan untuk mencegah gerakan yang tampaknya disengaja pada 50% pasien sebagai respons terhadap insisi bedah.[13,21] MAC berfungsi sebagai ukuran standar potensi untuk agen anestesi inhalasi. Nilai MAC berbanding terbalik dengan koefisien partisi gas-minyak.[16] MAC lebih terkait dengan efek anestesi pada medula spinalis daripada efek di otak.[22] MAC mencerminkan tindakan agen inhalasi pada refleks yang dimediasi sumsum tulang

belakang dengan mengukur respons somatik dan belum tentu merupakan pengganti kurangnya kesadaran.[19]

Nilai MAC yang paling penting adalah MAC50 yang menggambarkan konsentrasi minimal alveolar (= ekspirasi) dari gas anestesi di mana setengah dari kelompok pasien yang terpapar (tidak lagi) bereaksi terhadap stimulus bedah definitif (insisi kulit) dengan reaksi pertahanan. Anestesi inhalasi bertindak sinergis terkait Nilai MAC. Dengan demikian, gas anestesi kedua dapat ditambahkan untuk menurunkan fraksi yang dibutuhkan dari setiap anestesi inhalasi untuk mencapai nilai MAC yang sama. Nilai MAC sebagian besar bergantung pada usia pasien. Jenis kelamin, tinggi badan, dan berat badan tidak mempengaruhi MAC. MAC menurun secara signifikan seiring bertambahnya usia. MAC dikurangi dengan hipotermia, kehamilan, dan anemia. Obat kerja sentral seperti opioid juga menurunkan MAC. Nilai MAC yang lebih tinggi diperlukan pada balita, bayi cukup bulan, dan pada pasien dengan penyalahgunaan obat atau alkohol.[16]

2.1.4 *Laryngeal mask airway*

Laryngeal mask airway (LMA) adalah perangkat manajemen jalan napas untuk anestesi yang menerima persetujuan Food and Drug Administration (FDA) pada tahun 1991. LMA dirancang sebagai konsep baru dalam manajemen jalan napas dan telah mendapatkan posisi yang kokoh dalam praktik anestesi. LMA berfungsi baik sebagai perangkat ventilator dan sebagai bantuan untuk intubasi trakea yang dipandu dengan fiberscope. Tujuan desain lainnya adalah untuk menghilangkan kebutuhan manipulasi kepala & leher dan penyisipan jari ke dalam mulut selama penempatan. LMA dirancang untuk membentuk koneksi yang aman dan langsung dengan jalan napas pasien. Teknik standar untuk pemasangan LMA merekomendasikan agar pasien berada dalam posisi *sniffing* dengan leher fleksi dan kepala ekstensi. Manset harus dikempiskan seluruhnya, dan bagian belakang masker sedikit dilumasi. Cup bagian dalam (masker) jalan napas harus bebas dari pelumasan karena hal ini dapat menyebabkan iritasi pada jalan napas (misalnya, laringospasme) atau obstruksi saluran pernapasan atau bukaan apertur pada LMA. Permukaan posterior sungkup ditekan ke langit-langit mengikuti kelengkungan faring dan didorong ke posterior ke dalam hipofaring sampai terasa resistensi yang

kuat. Dalam posisi ini, sisi masker menghadap ke fossa pyriform, dan batas atas masker berada di bawah pangkal lidah. Saat manset dipompa, segel terbentuk di sekeliling laring. Inflasi manset menghasilkan perpindahan LMA sedikit cephlad dan sedikit penonjolan jaringan lunak di atas kartilago tiroid dan krikoid. Relaksasi neuromuskuler tidak diperlukan untuk penyisipan LMA. Penggunaan propofol, yang memberikan relaksasi otot lebih besar dibandingkan dengan methohexital, mungkin menguntungkan selama penempatan LMA. [23]

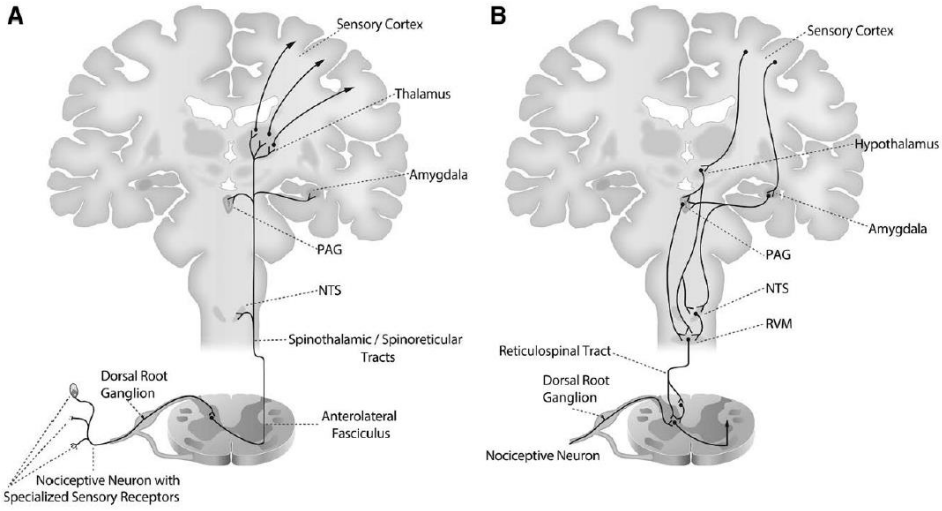
Keuntungan utama LMA yaitu mendapatkan, mengamankan, dan mempertahankan jalan napas yang paten. LMA dilewatkan di luar lidah, membentuk segel dengan pintu masuk laring dan menghilangkan penyebab paling umum dari obstruksi jalan napas atas pada pasien yang tidak diintubasi. LMA dapat ditoleransi dengan baik, dengan insiden kejadian pernapasan hiperaktif yang dilaporkan lebih rendah (misalnya, batuk, laringospasme, menahan napas) dibandingkan dengan pipa endotrakeal. Penempatan LMA secara anatomis meminimalkan komplikasi yang berpotensi terkait dengan intubasi. Namun ada risiko regurgitasi dan aspirasi pada penggunaan LMA.[23]

2.2 Antinosiseptif

2.2.1 Sistem nosiseptif

Sistem nosiseptif tubuh terdiri dari nosiseptor, jalur nosiseptif *ascending*, dan jalur nosiseptif *descending*. Nosiseptor tidak terspesialisasi, ujung sel saraf telanjang terletak di jaringan perifer dan di visera yang memulai nosisepsi atau nyeri (Gambar 3A). Badan sel muncul di cornu dorsal medula spinalis dan mengirimkan suatu prosesus aksonal ke perifer dan yang lainnya ke medula spinalis atau batang otak. Jalur *ascending* mengirimkan rangsangan nosiseptif dari perifer ke medula spinalis ke batang otak (medula dan otak tengah), amigdala, thalamus, dan ke korteks sensorik primer dan sekunder. Jalur nosiseptif *descending* dimulai di korteks sensorik dan diproyeksikan ke hipotalamus dan amigdala. Proyeksi dari sinaps hipotalamus dan amigdala di periaqueductal abu-abu di otak tengah, dan nukleus traktus solitarius dan medula ventral rostral di medula. Periaqueductal abu-abu ke medula spinalis terutama melalui medula rostra ventral. Jalur *descending*

diaktifkan segera oleh jalur nosiseptif *ascending* dan memodulasi (*upregulate* dan *downregulate*) transmisi informasi nosiseptif (Gambar 3B).[2]



Gambar 3. Jalur nosisepsi naik dan turun

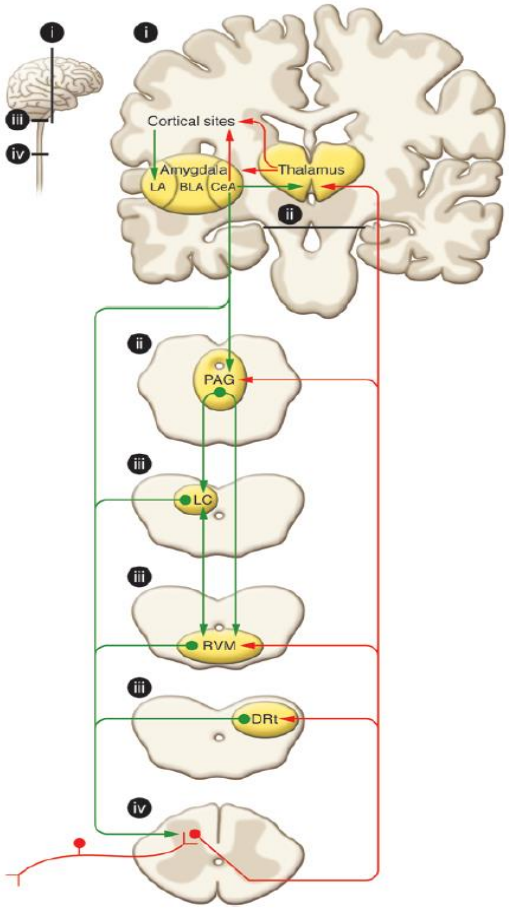
Dikutip dari: Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal general anesthesia: Theory and practice. Anesth Analg. 2018;127(5):1246–58.

Pada Gambar 3 A, sinyal nosiseptif memasuki medula spinalis melalui neuron nosiseptif yang memiliki reseptor sensorik khusus yang terletak di jaringan dan badan sel yang terletak di ganglia akar dorsal. Neuron-neuron ini bersinaps di cornu dorsal medula spinalis ke neuron proyeksi primer yang berjalan di anterolateral fasciculus melalui traktus retikuler spinal ke *nucleus of the tractus solitarius* (NTS) dan amigdala dan traktus thalamic spinal ke thalamus. Proyeksi dari talamus berlanjut ke korteks sensorik primer. Pada Gambar 3 B, jalur *descending* dimulai di korteks sensorik dan diproyeksikan ke hipotalamus dan amigdala. Proyeksi dari sinaps hipotalamus dan amigdala di *periaqueductal gray* (PAG), NTS, dan *rostral ventral medulla* (RVM). Proyeksi dari RVM yang dilakukan di saluran tulang belakang retikuler memodulasi informasi nosiseptif yang masuk dengan bersinaps ke masukan ke neuron nosiseptif pada tingkat cornu dorsal. Karena ada banyak neurotransmiter dan neural relay yang berbeda di jalur *ascending* dan *descending*, ada banyak target di mana agen antinosiseptif dapat mengganggu pemrosesan informasi nosiseptif. Menargetkan beberapa target

sekaligus dalam sistem nosiseptif adalah konsep kunci yang mendasari desain strategi multimodal untuk kontrol nosiseptif pada anestesi umum.[2]

2.2.2 Jalur antinosiseptif

Antinosiseptif adalah respons tubuh terhadap rangsangan yang berpotensi toksik, seperti bahan kimia berbahaya (misalnya, capsaicin, formalin), cedera mekanis (misalnya, pemotongan, penghancuran), atau suhu yang merugikan (panas dan dingin) oleh sistem saraf sensorik.[24] Meskipun kemampuan untuk mengalami rasa sakit sangat penting untuk kelangsungan hidup organisme, penting bagi organisme untuk dapat mengontrol dan memodulasi sensasi rasa sakit. Kontrol nyeri disebut antinosiseptif. Transmisi informasi nosiseptif dikontrol secara ketat dan dimodulasi pada sebagian besar tingkat di sistem saraf pusat, dan modulasi tampaknya diatur secara hierarkis dalam sistem modulasi nyeri *descending*.[25]



Gambar 4. Jalur antinosiseptif descending
Dikutip dari: Lemke KA. Understanding the pathopysiology of perioperative pain. Can Vet J. 2004;45(5):405–13.

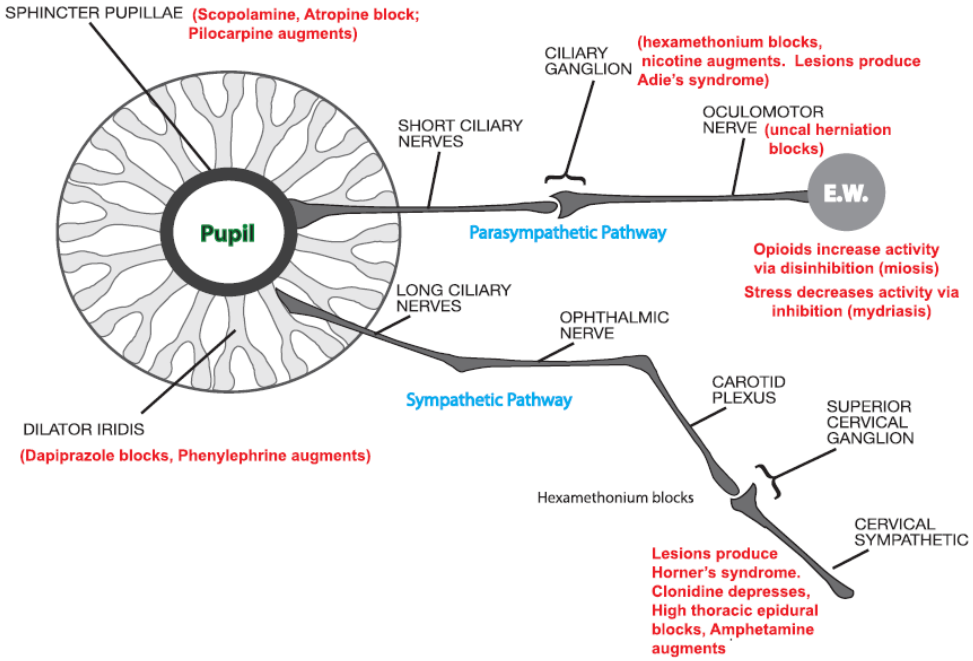
Jalur antinosiseptif *descending* yang memodulasi masukan nosiseptif pada tingkat supraspinal dan tulang belakang. Jalur kontrol nyeri yang normal harus diketahui sebelum mempelajari efek obat anestesi dan analgesik pada jalur tersebut dan memahami banyak prinsip manajemen nyeri perioperatif. Jalur antinosiseptif *descending* dimulai pada tingkat supraspinal dan diproyeksikan ke neuron di cornu dorsal medula spinalis (Gambar 4).[26] PAG (otak tengah), locus coeruleus (pons), dan nukleus raphe magnus (medula) adalah struktur penting dalam modulasi input nosiseptif. Proyeksi neuron serotonergik dan noradrenergik dari tingkat supraspinal ke neuron di cornu dorsal medula spinalis. PAG menerima input langsung dari thalamus, hipotalamus, dan formasi retikuler, dan input thalamus tidak langsung, dari korteks serebral. Neuron otak tengah ini mengirimkan proyeksi ke nukleus raphe magnus dan kemudian ke neuron di cornu dorsal. Locus coeruleus mengirimkan proyeksi langsung ke neuron kornu dorsal, dan mungkin juga menerima masukan dari PAG.[26]

Reseptor norepinefrin dan alfa-2 adrenergik juga memodulasi input nosiseptif pada tingkat tulang belakang dan supraspinal, dan berperan sentral dalam modulasi input nosiseptif. Reseptor alfa-2 pada neuron noradrenergik yang disebut autoreseptor, dan reseptor pada neuron non noradrenergik (aferen nosiseptif) disebut heteroseptor. Pada tingkat supraspinal, neuron noradrenergik di locus coeruleus secara tonik menghambat neuron jalur noradrenergik. Pelepasan norepinefrin di dalam locus coeruleus mengaktifkan autoreseptor post sinaptik, menghambat neuron inhibitorik yang aktif secara tonik dan mengaktifkan jalur noradrenergik (contoh lain dari disinhibisi). Pada tingkat tulang belakang, norepinefrin mengaktifkan heteroseptor secara prasinaps, untuk menghambat pelepasan glutamat dan neuropeptida dari neuron aferen primer, dan secara pasca sinaps, untuk menghambat (hiperpolarisasi) neuron proyeksi. Reseptor lain ($GABA_B$, gabapentin, cannabinoid) juga berperan penting dalam modulasi input nosiseptif tulang belakang, dan menjadi target potensial untuk intervensi terapeutik.[26]

2.3 Refleks Dilatasi Pupil

2.6.1 Fisiologi pupil

Pupil adalah lubang sentral di iris dan diameternya ditentukan oleh kontraksi dua kelompok otot polos yang berlawanan. Otot sphincteric sirkuler, yang membuat pupil mengerut dan membentuk otot iris yang dominan, menerima persarafan parasimpatis melalui saraf okulomotor (saraf kranial [CN] III) dan saraf siliaris pendek melalui reseptor muskarinik. Otot radial melebarkan pupil dan secara simpatik dipersarafi oleh saraf siliaris panjang dari ganglion simpatis servikal melalui reseptor a1 adrenergik. Otot polos radial ini relatif lebih lemah daripada otot sirkular, dan sebagai hasilnya, kecenderungan alami dasar pupil akan tetap menyempit, kecuali aktivitas simpatis/blokade neuron pupillokonstriktor menyebabkan dilatasi. Signifikansi oftalmologis dalam menentukan penyebab anisocoria. Persarafan otot polos iris dan jalur saraf yang memediasi refleks pupil digambarkan pada Gambar 5.[27]



Gambar 5. Parasimpatis dan simpatis otot iris
Dikutip dari: Packiasabapathy S, Rangasamy V, Sadhasivam S. Pupillometry in perioperative medicine: a narrative review. Can J Anesth [Internet]. 2021;68(4):566–78.

Persarafan parasimpatis sfingter pupil melalui saraf okulomotor dan saraf siliaris pendek ditunjukkan di sebelah kiri. Hal ini dihambat oleh penghambatan

supranuklear sentral dari inti Edinger-Westphal (EW) melalui aktivasi reseptor a2-adrenergik, menghasilkan relaksasi otot sfingter pupil. Opioid menghambat neuron penghambat sentral dari inti EW, menghasilkan penyempitan pupil. Persarafan simpatik dilator pupil melalui saraf silier panjang ditampilkan di sebelah kanan.[27]

2.6.2 Refleks dilatasi pupil

Refleks dilatasi pupil adalah prediktor respons analgesia yang lebih awal dan lebih sensitif daripada perubahan hemodinamik atau indeks bispektral (BIS) di bawah anestesi umum. Refleks dilatasi pupil dapat berguna untuk menilai nyeri pada pasien yang sulit berkomunikasi langsung. Terlepas dari mekanismenya, refleks dilatasi pupil pada pasien yang sadar setelah pulih dari anestesi adalah prediktor yang dapat diandalkan untuk tingkat analgesia. Karena mekanisme refleks dilatasi pupil melibatkan komponen simpatis, refleks dilatasi pupil berbeda dalam kondisi terbius dan tidak terbius.[5]

Dilatasi pupil terjadi sebagai respons terhadap stimulus peringatan (yang mencakup respons terhadap nyeri). Dilatasi pupil terutama didorong oleh sistem saraf simpatis, karena dilator pupil menerima persarafan simpatis. Neuron orde pertama dari hipotalamus turun ke medula spinalis untuk bersinaps dengan neuron orde kedua (pra-ganglionik) di C8-T1. Neuron orde kedua ini menyampaikan sinyal ke saraf siliaris panjang post ganglionik di ganglion simpatis servikal. Neuron urutan pertama dan kedua bersifat kolinergik. Saraf siliaris panjang melepaskan noradrenalin pada sambungan neuromuskuler otot dilator pupil, bekerja pada reseptor a1 untuk menyebabkan dilatasi pupil aktif. Dilatasi pasif adalah salah satu dari dua mekanisme yang berkontribusi terhadap refleks dilatasi pupil, yang lainnya adalah dilatasi aktif yang dimediasi simpatik. Dilatasi pasif pupil dihasilkan dari inhibisi supranuklear dari nukleus Edinger-Westphal (EW) yang menyebabkan relaksasi sphincter pupillae. Neuron adrenergik a2 dari sistem aktivasi retikuler batang otak menghambat neuron pra-ganglionik di nukleus EW.[27]

Dilatasi pupil dimediasi oleh output simpatis yang bertindak berlawanan dengan penyempitan pupil yang dimediasi secara parasimpatis. Sementara cahaya merangsang keluaran parasimpatis, menimbulkan refleks cahaya, keduanya dapat menghambat dan merangsang keluaran simpatis. Jalur simpatik yang dihambat

cahaya berasal dari neuron reseptif retina dari pretectum dan nukleus suprakiasmatik (SCN): dengan melemahkan aktivitas simpatik, memungkinkan operasi refleks cahaya tanpa hambatan. Cahaya merangsang jalur noradrenergik dan serotonergik. Hubungan dari jalur noradrenergik adalah locus coeruleus (LC) yang mengandung neuron premotor simpatis eksitatorik (SympPN) yang diproyeksikan ke neuron preganglionik di medula spinalis, dan neuron premotorik parasimpatis inhibitorik (ParaPN) yang diproyeksikan ke neuron preganglionik di nukleus Edinger-Westphal (EWN). SympPN menerima input dari SCN melalui hipotalamus dorsomedial, neuron orexinergik dari hipotalamus lateroposterior, neuron yang memicu bangun dan tidur di hipotalamus dan batang otak, kolateral nosiseptif dari saluran spinothalamic, sedangkan ParaPN menerima input dari amigdala, tidur/bangun jaringan, kolateral spinothalamic nosiseptif. Aktivitas neuron LC diatur oleh adrenoseptor α2 inhibitor.[28]

2.6.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi refleks dilatasi pupil

Banyak faktor yang mempengaruhi pengukuran refleks dilatasi pupil. Faktor yang paling penting adalah ukuran istirahat pupil. Sebagian besar faktor lain secara tidak langsung mempengaruhi refleks pupil dengan mempengaruhi ukuran istirahat pupil. Otot-otot iris memiliki rentang dinamis yang besar (sesuai dengan diameter pupil) antara 2 dan 7 mm. Pupil posisi tengah kira-kira 4 mm (kisaran 3-5 mm). Faktor yang mempengaruhi refleks dilatasi pupil lainnya adalah cahaya sekitar, karena menyebabkan penyempitan pupil dan mengubah sensitivitas retina. Oleh karena itu, cahaya inframerah digunakan untuk pengukuran pupil pada pupillometer. Pupilometer portabel juga dilengkapi dengan cangkir buram yang digunakan untuk menutupi mata yang diukur selama beberapa detik sebelum membaca untuk mengecualikan pengaruh cahaya sekitar. Mata kontralateral ditutup secara manual dari cahaya untuk mencegah refleks cahaya konsensual. Meskipun pengecualian total cahaya sekitar mungkin tidak dapat dilakukan, yang terbaik adalah memastikan jumlah cahaya sekitar yang sama selama setiap pengukuran pupilometri.[27]

Obat berperan penting dalam memodifikasi refleks pupil. Opioid, menyebabkan miosis melalui disinhibisi sentral neuron EW. Opioid memiliki efek

yang berbeda pada *Pupillary Light Reflex* (PLR) dan *Pupillary Reflex Dilatation* (PRD). Sehubungan dengan PLR, opioid tidak mengubah PLR *Amplitude* (PLRA) atau *Constriction Velocity* (CV) ketika nilainya dinormalisasi ke ukuran istirahat pupil yang menyempit. PLR terukur telah ditunjukkan dengan hipoksia dan hiperkarbia dalam pengaturan depresi pernapasan yang diinduksi opioid; ini adalah hasil dari stimulasi simpatik yang terkait. Sebaliknya, opioid pada dosis analgesik mengurangi amplitudo refleks dilatasi pupil sebagai respons terhadap rangsangan berbahaya standar. Opioid mengurangi *Pupillary Unrest Under Ambient Light* (PUAL) melalui mekanisme yang tidak diketahui. Pengurangan PUAL yang diinduksi opioid secara proporsional lebih besar daripada miosis yang diinduksi opioid. Anestesi inhalasi dan intravena biasanya tidak menekan refleks dilatasi pupil. Propofol dan anestesi inhalasi menurunkan PLRA, terlepas dari ukuran pupil dasar. Anestesi umum dan sedasi propofol telah terbukti menekan *pupilary unrest*. Anti-emetik yang digunakan selama operasi—terutama penghambat reseptor dopamin D2 seperti droperidol dan metoclopramide telah terbukti secara signifikan menekan refleks dilatasi pupil, menandakan peran yang dimainkan oleh jalur dopaminergik sentral dalam refleks. Penurunan serupa tidak terlihat pada ondansetron.[27]

Miosis yang diinduksi usia mengubah refleks pupil sekunder akibat penurunan ukuran pupil saat istirahat. Faktor-faktor seperti warna kulit, warna mata, dan kerja sama subjek juga dapat memengaruhi refleks pupil. Sejumlah kondisi patologis seperti sindrom Horner, Argyll-Pupil Robertson (tidak adanya refleks cahaya, dengan refleks akomodasi normal), pupil Adie (konstriksi lamban terhadap konstriksi ringan dan tonik dengan pelebaran kembali lambat), lesi otak tengah/pontin, dan adhesi pupil akibat uveitis/endoftalmitis berpotensi mengganggu refleks pupil.[27]

2.6.4 Anastesi inhalasi dan refleks dilatasi pupil

Sebuah penelitian melaporkan bahwa anestesi inhalasi menyebabkan dilatasi pupil didukung oleh korelasi temporal antara penghentian anestesi volatil dan pemulihan midriasis. Dilatasi pupil tidak dimediasi oleh sistem saraf simpatik, sebaliknya, dihipotesiskan bahwa anestesi inhalasi menghambat nukleus

pupillokonstriktor. Khususnya, midriasis tidak diinduksi pada setiap pasien dengan anestesi inhalasi. Clonidine, fentanyl, dan peningkatan berulang dalam konsentrasi anestesi inhalasi mencegah dilatasi pupil yang diinduksi oleh anestesi inhalasi oleh mekanisme habituasi yang tidak diketahui.[29]

Agen anestesi modern tidak menghasilkan dilatasi pupil yang signifikan pada dosis biasa. Umumnya menghasilkan kebalikannya, dengan miosis ini terkait dengan anestesi inhalasi yang kemungkinan disebabkan oleh penekanan pengaruh inhibitorik pada nukleus EW. Anestesi inhalasi tidak menekan refleks dilatasi pupil sebagai respons terhadap nyeri. Diameter pupil adalah ukuran yang lebih sensitif dari stimulus berbahaya dalam penelitian ini daripada denyut jantung, tekanan darah arteri, atau pemantauan indeks bispektral (BIS). Refleks dilatasi pupil berkorelasi baik dengan intensitas sinyal nyeri dan skor VAS. Refleks dilatasi pupil merupakan indikator yang berguna untuk pemrosesan sentral rangsangan berbahaya dan efek intervensi analgesik.[27]

2.6.5 Algiscan

"Algiscan" adalah pupilometer video portable yang digunakan untuk mengukur pupil pasien dengan mudah dan cepat. Bersamaan dengan pengukuran pupil pasien, dapat juga dilakukan 2 jenis simulasi yaitu simulasi cahaya atau simulasi listrik untuk menganalisis keadaan analgesik, keadaan hipnotik dan refleks pupil mata pasien dengan rangsangan yang dihasilkan. Alat ini memberikan ukuran yang handal, akurat, dan dapat dengan mudah digunakan. Dalam waktu singkat, pengguna dapat mengetahui diameter pupil dan juga karakteristik pergantian dinamika pupil: minimum, maximum, latensi dan kecepatan[45].

"Algiscan" adalah alat pemantauan berdasarkan *Pupillary Reflex Dilatation (PRD)* dan didedikasikan untuk pasien yang menjalani anestesi. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa sebagai respons terhadap sayatan atau stimulasi listrik tetanik pada kulit, pemantauan PRD memungkinkan deteksi suatu peningkatan ukuran pupil, bahkan selama anestesi umum. Dalam sebuah studi percontohan telah dilakukan untuk menguji hipotesis itu apakah PRD dapat digunakan untuk menilai stimulasi berbahaya dan efek analgesik *Alfentanil* pada anak-anak yang menjalani anestesi. Hasil utama dari penelitian ini adalah bukti

konsep bahwa metode ini dapat merasakan efek blok saraf perifer. Dalam perbandingan dari ukuran pupil dengan denyut jantung, tekanan darah dan *BIS* telah dilakukan. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa reaksi fisiologis tertentu dengan perubahan ukuran pupil dapat berpotensi nociceptic berguna sebagai indikator dalam pengaturan unit perawatan intensif. Keterbatasan alat pemantauan ini hanya berlaku untuk pasien yang di anestesi umum. Diperlukan penelitian lanjutan untuk menentukan parameter klinis perubahan respon fisiologis dengan mengevaluasi efek opioid dan pemberian obat penenang pada penelitian ini[45,46,47].

Metode ini, dipublikasikan secara luas dan telah menunjukkan relevansinya dan kekuatannya untuk evaluasi tingkat kepekaan terhadap nociception dan dalam prediksi reaksi hemodinamik terhadap rangsangan nociceptive. Pengukuran yang cepat dan akurat ini memberikan presisi yang tiada bandingannya sambil melindungi mata dari segala lesi atau mengering. Dengan sistem pencahayaan terintegrasi, para praktisi dapat melakukan rutinitas pemantauan klinis ukuran pupil dan refleks photomotor dengan menambahkan manfaat dari pengukuran yang andal. Berkat ukurannya yang kecil, memungkinkan *"Algiscan"* pada semua jenis morfologi dan memiliki akses yang mudah ke pupil untuk pengukuran di PACU dan ICU. *"Algiscan"* adalah perangkat genggam dan intuitif untuk penilaian analgesia disesuaikan dengan pasien dalam situasi apa pun. *Eyecup* yang dapat digunakan kembali dan *autoclavable* dapat menghemat biaya. Desain dan material yang dipilih dari *"Algiscan"* memberikan ergonomis dan sempurna kenyamanan bagi pasien sambil menekan pengaruh cahaya ambient hasil[45,46,47].

Gambar 6. Alat Pupilometer *"Algiscan"*

Tabel 1. Tabel Interpretasi *"Algiscan"*

Amplitudo refleksi RDP (%)	**RDP <5%**	**5% ≤ RDP <12%**	**12% ≤ RDP <20%**	**RDP>20%**
Penjelasan dan Tampilan warna	**Sensitifitas Sangat Lemah**	**Sensitifitas Lemah**	**Sensitifitas Kuat**	**Sensitifitas Sangat Kuat**

Keterangan Tabel:

- RDP < 5% Sensitivitas nol (**hijau**)
- 5% < = < 12% Sensitivitas lemah *score* 1-3 (**hijau**)
- 12 < = RDP < 20% Sensitivitas kuat *score* 4-6 (**jingga**)
- RPD > 20% Sensitivitas sangat kuat *score* 7-10 (**merah**)

2.4 Norepinefrin

2.4.1 Sintesis norepinefrin

Norepinefrin (juga disebut noradrenalin) adalah neurotransmitter di sistem saraf tepi dan sistem saraf pusat dan hormon. Norepinefrin menghasilkan banyak efek dalam tubuh, yang paling menonjol terkait dengan respons "lawan-atau-lari" terhadap bahaya yang dirasakan. Efek utama norepinefrin adalah peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik, yang disertai dengan refleks memperlambat denyut jantung. Efek norepinefrin dan katekolamin berhubungan dengan epinefrin, dimediasi oleh kelompok reseptor adrenergik. Norepinefrin disintesis dimulai dengan asam amino tirosin, yang diubah menjadi dihidroksifenilalanin (DOPA) oleh enzim tirosin hidroksilase. DOPA didekarboksilasi oleh dekarboksilase asam amino l-aromatik untuk membentuk dopamin. Dua langkah pertama dalam sintesis norepinefrin dan epinefrin ini terjadi di sitoplasma neuron. Dopamin diangkut ke vesikel penyimpanan di terminal saraf melalui transporter spesifik amina dan dihidroksilasi untuk menghasilkan norepinefrin oleh dopamin beta-hidroksilase di dalam vesikel. Norepinefrin kemudian dapat dilepaskan dari terminal presinaptik

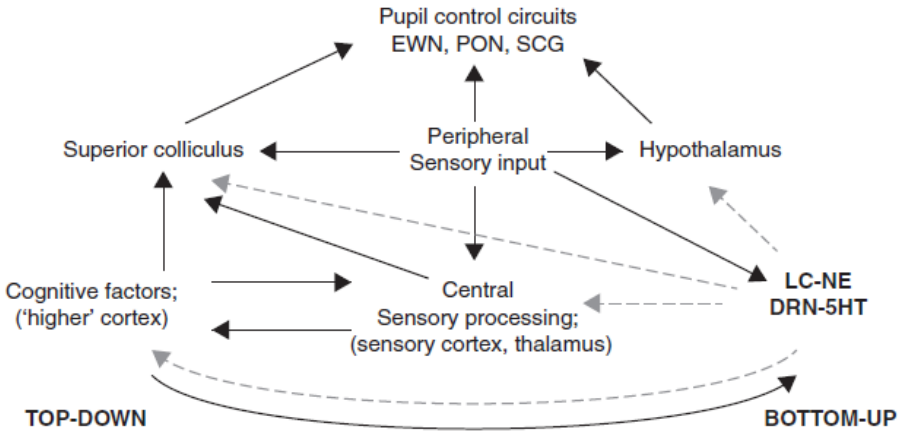
ke celah sinaptik melalui eksositosis atau diubah menjadi epinefrin dalam neuron yang mengandung enzim feniletanolamin-N-metil transferase. Norepinefrin dimetabolisme oleh enzim monoamine oksidase (MAO) dan katekol-O-metiltransferase (COMT) menjadi 3-metoksi-4-hidroksifenilglikol (MHPG), yang kemudian dioksidasi menjadi asam 3-metoksi-4-hidroksimandelat dengan aksi berurutan dari alkohol dan aldehida dehidrogenase. Metabolit utama yang ditemukan dalam darah dan urin adalah MHPG, yang terkadang salah diambil untuk memberikan indeks metabolisme norepinefrin di otak.[30]

2.4.2 Norepinefrin pada antinosiseptif

Ukuran pupil secara luas diasumsikan sebagai indikator aktivitas yang dapat diandalkan di locus coeruleus (LC) dan keadaan kortikal dikontrol dengan kuat oleh pelepasan asetilkolin (ACh) dan norepinefrin (NE).[31] Pada tingkat saraf, ukuran pupil telah digunakan sebagai penanda aktivitas di locus coeruleus (LC), struktur kunci untuk pengaturan norepinefrin.[32] Sebuah penelitian melaporkan bahwa antinosisepsi yang diinduksi asam ferulat yang diberikan secara oral dapat diinduksi dengan merangsang pelepasan norepinefrin, terutama seperti yang dilakukan agonis μ, di sumsum tulang belakang, yang bekerja pada rangsang α2-adrenoseptor pada neuron kolinergik.[33]

Norepinefrin dan asetilkolin mengatur aktivitas otak selama perubahan gairah dan perhatian yang juga tercermin dalam fluktuasi pupil. Pupil berfluktuasi dengan keadaan emosional seperti rasa takut atau empati, dengan keadaan perilaku seperti tingkat perhatian (apakah seseorang terfokus pada tugas atau tidak) atau gairah (atau kewaspadaan) mulai dari sangat waspada hingga mengantuk, dan dengan perubahan lingkungan yang tiba-tiba, misalnya ketika terjadi sesuatu yang tidak sesuai harapan. Aktivitas otak terkait dengan faktor-faktor tersebut diatur sebagian oleh norepinefrin (NE), asetilkolin (ACh), dan serotonin (5HT) yang bertindak sebagai neuromodulator bahan kimia yang tidak menggerakkan melainkan memodulasi aktivitas neuron yang sedang berlangsung. Sistem lokus coeruleus-norepinefrin (LC-NE) dan otak depan basal-asetilkolin (BF-ACh) berhubungan dengan perubahan ukuran pupil. Stimulasi sistem LC-NE, selama perilaku pasif, secara andal membangkitkan pelebaran pupil. Pengaturan waktu

aktivasi LC-NE dapat secara dinamis meningkatkan aktivitas terkoordinasi dari populasi neuron dan memengaruhi perilaku, sehingga memengaruhi kapasitas pengkodean informasi jaringan yang aktif selama perilaku yang diarahkan pada tujuan (Gambar 6).[34]



Gambar 7. Neuromodulasi fungsi dan ukuran pupil
Dikutip dari: Joshi S. Pupillometry: Arousal State or State of Mind? Curr Biol. 2021;31(1):R32–4.

Perubahan diameter pupil dianggap bertepatan dengan aktivitas neuromodulator, termasuk noradrenalin dan asetilkolin, menghasilkan perubahan keadaan otak dan perubahan perilaku yang sesuai. Perubahan keadaan korteks dan pupil dapat digabungkan dengan perubahan sinyal neuromodulator, khususnya dari sistem noradrenergik. Neuron noradrenergik dari locus coeruleus diaktifkan sebagai respons terhadap transisi tidur-bangun, rangsangan berbahaya, stimulasi sensorik baru, dan pergeseran persepsi. Perubahan diameter pupil diduga berkorelasi langsung dengan perubahan aktivitas locus coeruleus. Jika locus coeruleus bertanggung jawab atas dilatasi pupil, aktivitas neuron proyeksi locus coeruleus harus berkorelasi dengan dilatasi pupil dan mendahului dilatasi pupil.[35]

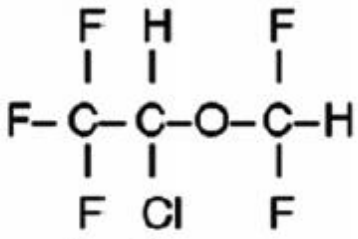
Norepinefrin yang dilepaskan dari locus coeruleus (LC) berperan penting dalam persaingan perseptual. Pelebaran pupil dimediasi hampir secara eksklusif melalui norepinefrin yang dilepaskan dari LC (melalui stimulasi α-adrenoceptors pada otot dilator iris dan α2-adrenoceptors postsinaptik dalam nukleus Edinger-Westphal yang berdekatan, yang diproyeksikan ke ganglion silier mengendalikan pelebaran iris). Respon pelebaran pupil berbeda dari kontraksi kuat yang ditunjukkan selama refleks cahaya pupil yang dimediasi oleh asetilkolin. Oleh

karena itu, dalam kondisi tingkat cahaya redup yang konstan, diameter pupil merupakan ukuran tingkat norepinefrin yang andal dan dapat diakses. Meskipun neurotransmiter lain, seperti serotonin, diketahui mempengaruhi pelebaran, efek ini juga diketahui dimediasi melalui kompleks LC-NE.[36]

2.5 Isoflurane

2.5.1 Sifat dan struktur kimia isoflurane

Isoflurane adalah zat volatil terhalogenasi, 2-kloro-2-(difluorometoksi)-1,1,1-trifluoro-etana.[17] Isoflurane merupakan cairan tidak berwarna yang mudah menguap yang tidak mudah terbakar pada konsentrasi anestesi normal. Isoflurane relatif tidak larut dan memiliki koefisien darah/gas lebih rendah daripada halotan atau enfluran, yang memungkinkan penyesuaian kedalaman anestesi dengan cepat. Isoflurane memiliki bau yang menyengat dan dapat menyebabkan iritasi bronkial, membuat induksi inhalasi menjadi tidak menyenangkan.[43] Baunya yang menyengat dapat mengiritasi jalan napas yang menyebabkan laringospasme, sehingga tidak dipertimbangkan untuk induksi anestesi pada pasien anak.[17] Isoflurane dimetabolisme minimal (0,2%), dan tidak ada produk penguraian yang berhubungan dengan toksisitas anestesi.[43]



Gambar 8. Struktur molekul isoflurane
Dikutip dari: Khan KS, Hayes I, Buggy DJ. Pharmacology of anaesthetic agents II: Inhalation anaesthetic agents. Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain. 2014;14(3):106–11.

Koefisien partisi darah/gas sebesar 1,4 untuk isoflurane menghasilkan onset kerja yang lebih lambat dibandingkan dengan sevofluran dan desfluran. Isoflurane secara kimiawi stabil, tidak mudah terbakar, dan dipasarkan dalam botol kaca cokelat. Uapnya menyengat dan mengganggu pernapasan. Isoflurane menjadi anestesi inhalasi yang paling ampuh yang saat ini digunakan MAC 1,15%. Induksi

inhalasi secara teoritis harus relatif cepat dengan isofluran, tetapi dibatasi oleh baunya yang menyengat, yang jika induksi dibiarkan berjalan terlalu cepat, menyebabkan munculya refleks menahan napas, laringospasme, dan batuk. Masalah ini biasanya diatasi dengan menginduksi pasien dengan agen intravena sebelum pemberian isoflurane. Isoflurane cukup kuat untuk memberikan relaksasi otot yang memadai untuk setiap prosedur bedah, tetapi agen penghambat neuromuskuler biasanya digunakan untuk prosedur yang membutuhkan relaksasi otot yang mendalam daripada anestesi konsentrasi tinggi yang diperlukan untuk mengamankan relaksasi otot. Seperti anestesi inhalasi poten lainnya, isofluran meningkatkan aksi obat penghambat neuromuskuler nondepolarisasi.[18]

2.5.2 Mekanisme aksi isoflurane

Isoflurane berikatan dengan reseptor GABA dan glisin dan meningkatkan aktivitas reseptor glisin yang mengakibatkan penurunan fungsi motorik. Isoflurane juga memiliki tindakan penghambatan pada reseptor NMDA dan saluran kalium.[17] Isoflurane menghambat metabolisme di thalamus dan mengganggu baik konektivitas thalamocortical dan konektivitas antara area kortikal anterior dan posterior. Selain itu, selama anestesi isoflurane, otak cenderung berada dalam keadaan keseluruhan yang kurang kompleks dan efisien, dengan penurunan kepekaan terhadap rangsangan eksternal. Karena interneuron GABAergik berperan penting dalam memodulasi koneksi kortiko-kortikal, efek GABAergik dapat mengganggu konektivitas fungsional.[14]

2.5.3 Kegunaan terapeutik isoflurane

Isoflurane merupakan obat yang cocok bilamana anestesi inhalasi yang poten akan diberikan, kecuali bila dilakukan induksi masker anestesi. Pada pasien anak-anak, induksi dengan isoflurane lebih cenderung menimbulkan batuk, sekresi saliva yang berlebihan, dan laringospasme daripada induksi dengan sevofluran. Efek ini dapat dicegah dengan pemberian sebelumnya dari agen induksi intravena. Isoflurane memiliki banyak keunggulan yaitu stabil secara kimiawi, tidak mudah terbakar, dan kuat; induksi cepat, dan relaksasi otot memadai; dan tidak memicu disritmia jantung atau toksik ke ginjal atau hati. Isoflurane menekan sistem

kardiovaskular dan pernapasan. Isoflurane juga dikontraindikasikan pada pasien dengan riwayat hipertermia maligna.[18]

2.5.4 Efek isoflurane

Berikut dijelaskan bebrapa efek isoflurane yaitu

1. Efek pernapasan

   Isoflurane menyebabkan depresi pernafasan dan mengurangi respon ventilasi terhadap karbon dioksida. Meskipun mengiritasi saluran napas bagian atas, isoflurane memiliki sifat bronkodilator.[43]

2. Efek kardiovaskular

   Konsentrasi anestesi isoflurane, yaitu 1-1,5 MAC, hanya menyebabkan sedikit gangguan kontraktilitas miokard. Isoflurane menyebabkan vasodilatasi perifer dan menurunkan tekanan darah. Isoflurane tidak membuat hati peka terhadap katekolamin. Pada konsentrasi rendah (<1 MAC), aliran darah serebral, tekanan intrakranial, dan autoregulasi serebral dipertahankan. Isoflurane adalah vasodilator koroner yang poten dan dengan adanya stenosis arteri koroner dapat menyebabkan redistribusi darah dari area dengan perfusi yang tidak adekuat ke area dengan perfusi normal. Fenomena 'pencurian koroner' ini dapat menyebabkan iskemia miokard regional.[43]

3. Efek serebral

   Isoflurane menyebabkan vasodilatasi serebral yang menyebabkan peningkatan CBF dan ICP dan secara nyata mengurangi CMRO2. Namun, pada nilai MAC di bawah 1, isofluran tidak menghasilkan perubahan pada CBF. Peningkatan ICP ringan dan dapat dikurangi secara memuaskan dengan hiperventilasi. Autoregulasi serebral dipertahankan dengan baik pada konsentrasi rendah (0,5%) dan tinggi, dengan hipokapnia sedang. Pada konsentrasi rendah atau tinggi, isoflurane tidak menyebabkan perubahan laju pembentukan CSF dan tidak ada perubahan (peningkatan atau penurunan) resistensi terhadap resorpsi CSF. Isoflurane menghasilkan peningkatan CBF dan pelemahan autoregulasi pada konsentrasi 1 dan 2 MAC. Perubahan yang terlihat pada 2 MAC lebih besar untuk medula spinalis daripada korteks.[17]

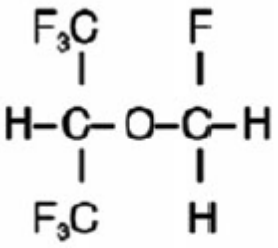
4. Efek lainnya

   Isoflurane melemaskan otot-otot sadar dan mempotensiasi efek relaksan otot non-depolarisasi. Isoflurane menekan aktivitas EEG kortikal dan tidak menyebabkan aktivitas listrik abnormal atau kejang.[43] Ada bukti bahwa isoflurane meningkatkan pemulihan dari iskemia serebral dengan mengkondisikan neuron pada mencit jantan. Isoflurane melintasi sawar darah otak tetapi tidak menghasilkan aktivitas epileptogenik.[17] Biotransformasi isofluran cukup rendah (≤0,2%) yang menunjukkan bahwa isoflurane bukan nefrotoksik atau hepatotoksik. Hasil tersebut didukung oleh pengamatan bahwa paparan isofluran yang berulang dan berkepanjangan tidak menyebabkan cedera hepatorenal pada hewan. Meskipun ada beberapa laporan kasus nekrosis hati setelah pemberian isofluran, saat ini diyakini bahwa isofluran tidak menyebabkan hepatotoksisitas pasca operasi.[18]

2.6 Sevoflurane

2.6.1 Sifat dan struktur kimia sevoflurane

Sevofluran kurang stabil secara kimiawi dibandingkan anestesi volatil lainnya yang digunakan saat ini. Sekitar 2,5% dimetabolisme dalam tubuh dan terdegradasi melalui kontak dengan penyerap karbon dioksida, seperti soda lime. Reaksi dengan soda lime menyebabkan pembentukan vinil eter, yang mungkin bersifat nefrotoksik.[43] Sevofluran umumnya digunakan pada anak-anak karena baunya yang manis dan induksi yang cepat serta pemulihan anestesi. Rumus kimia sevofluran adalah fluoromethyl 2,2,2-trifluoro-1-[trifluorometil]etil eter.[17]



Gambar 9. Struktur molekul sevoflurane
Dikutip dari: Khan KS, Hayes I, Buggy DJ. Pharmacology of anaesthetic agents II: Inhalation anaesthetic agents. Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain. 2014;14(3):106–11.

Sevoflurane ditandai dengan koefisien partisi darah/gas yang rendah (0,65) dan stabilitas kimia dalam kondisi penyimpanan normal. Kelemahan potensial adalah reaktivitas agen terhadap bahan kimia (misalnya soda lime) yang digunakan sebagai penyerap karbon dioksida.[18] Kelarutan sevoflurane yang rendah menghasilkan onset, pemulihan, dan penyesuaian kedalaman anestesi yang cepat. Manfaat dari kelarutan darah adalah gas yang rendah sehubungan dengan offset anestesi diimbangi dalam kasus yang lebih lama (>2 jam) di mana transfer ke dalam lemak dapat terjadi. Mirip dengan agen volatil lainnya yang digunakan saat ini, sevoflurane relatif kuat, dengan MAC 2%. Sevofluran mengalami defluorinasi oksidatif oleh enzim hati CYP2E1. Enzim tersebut juga menyebabkan degradasi isoflurane dan desflurane. Sevofluran diyakini tidak bersifat hepatotoksik karena tidak dipecah untuk menghasilkan metabolit trifluoroasetil halida.[18]

2.6.2 Mekanisme aksi sevoflurane

Sevoflurane bekerja pada banyak reseptor, menyebabkan aktivasi reseptor GABA dan reseptor glisin dan penghambatan reseptor NMDA, reseptor asetilkolin nikotinat (nACh) dan reseptor 5-hidroksitriptamin 3.[17] Selama anestesi sevofluran, konektivitas umpan balik dari regio anterior ke posterior dihambat (seperti pada propofol) dan konektivitas umpan maju dipertahankan. Sevofluran pada konsentrasi 2-3 vol% berhubungan dengan penurunan signifikan konektivitas fungsional anterior ke posterior langsung di bagian frontal dan anterior *default mode network* (DMN) dan penurunan konektivitas fungsional talamokortikal. Sevoflurane memiliki efek signifikan pada *evoked potensials* (EP). Aktivitas pendengaran dan bangkitan-tugas otak terganggu di berbagai area otak (pendengaran, visual, dan korteks motorik). Sevoflurane mengganggu pemrosesan rangsangan eksternal, yang dapat dikaitkan dengan gangguan jaringan serebral, membuat otak kurang reaktif terhadap gangguan yang diinduksi oleh rangsangan.[14]

Anestesi intravena propofol dan anestesi inhalasi sevofluran merupakan hipnotik utama yang diberikan dalam praktik anestesiologi saat ini. Agen-agen ini tidak bekerja secara langsung pada jalur nosiseptif melainkan menurunkan persepsi rangsangan nosiseptif dengan membuat pasien tidak sadar. Sasaran utama anestesi

ini adalah reseptor γ-aminobutyric acid subtype A ($GABA_A$) dari interneuron penghambat ke neuron piramidal di korteks, talamus, batang otak, striatum, dan medula spinalis (Gambar 10). Selain reseptor $GABA_A$, sevoflurane dan eter inhalasi lainnya juga memblokir saluran kalium 2-pori, saluran nukleotida-bergerbang siklik yang teraktivasi hiperpolarisasi, dan reseptor NMDA. Efek anestesi tersebut di otak terjadi hiperpolarisasi talamus dan korteks karena penghambatan langsung neuron piramidal oleh anestesi di korteks dan di nukleus retikuler thalamik. Anestesi juga berkontribusi pada osilasi delta lambat dengan mengurangi input eksitatorik batang otak ke thalamus dan korteks karena aksi di sinapsis GABAergik dari area preoptik hipotalamus ke pusat rangsang utama di otak tengah dan pons (Gambar 10). Propofol dan sevofluran menyebabkan ketidaksadaran dengan meningkatkan aktivitas eksitatorik GABAergik interneuron eksitatorik di korteks, di talamus, dan pada proyeksi GABAergik eksitatorik dari *preoptic area* (POA) hipotalamus ke pusat rangsang di batang otak.[2]

2.6.3 Kegunaan terapeutik sevoflurane

Sevoflurane memiliki keunggulan onset yang cepat, kontrol yang baik terhadap kedalaman anestesi, dan pemulihan yang cepat, seperti yang dicatat sebelumnya untuk desflurane. Salah satu keuntungan penting dari sevoflurane dibandingkan desflurane adalah bahwa lebih sedikit mengiritasi saluran pernapasan, yang dikombinasikan dengan induksi cepat dan pemeliharaan denyut jantung, membuatnya sesuai untuk induksi inhalasi anestesi pada anak-anak. Kelemahan potensialnya adalah terurai dalam soda lime menjadi senyawa A, sangat membatasi potensi penggunaannya dalam sistem aliran rendah dengan penyerap karbon dioksida konvensional. Masalah ini dapat dielakkan dengan menghindari aliran gas rendah (<2 L/menit) atau dengan menggunakan penyerap karbon dioksida spesifik tanpa karakteristik ini. Salah satu kelemahan lainnya adalah potensi munculnya agitasi bila digunakan pada pasien anak.[18]

2.6.4 Efek sevoflurane

Berikut dijelaskan bebrapa efek sevoflurane yaitu

1. Efek kardiovaskular

   Efek kardiovaskular yang diinduksi oleh sevofluran agak mirip dengan isofluran. Pada konsentrasi 1 MAC, sevofluran menyebabkan penurunan curah jantung, resistensi pembuluh darah perifer, dan tekanan darah arteri. Pada konsentrasi lebih dari 1 MAC, penurunan lebih lanjut resistensi pembuluh darah perifer dan kontraktilitas miokard sebagian diimbangi oleh peningkatan denyut jantung. Sevofluran tidak secara signifikan membuat peka miokardium terhadap katekolamin. Ada penurunan ventilasi alveolar yang mirip dengan yang diamati dengan isofluran.[18] Efek pernapasan dan kardiovaskular dari sevofluran sangat mirip dengan isoflurane, tetapi sevofluran tidak menyebabkan efek 'pencurian kooner'. Di banyak rumah sakit, meskipun biayanya lebih tinggi, sevofluran menggantikan isofluran sebagai anestesi inhalasi yang paling umum digunakan.[43]

2. Efek serebral sevoflurane

   Sevofluran menyebabkan peningkatan CBF, ICP, dan penurunan $CMRO_2$. Peningkatan ICP kurang dari isofluran dan desfluran dan dapat dihambat oleh hiperventilasi. Sevoflurane mempertahankan autoregulasi serebral dan reaktivitas CO_2 terpelihara dengan baik. Sevoflurane menurunkan laju pembentukan CSF dan meningkatkan resistensi terhadap resorpsi CSF. Pada pasien yang menjalani operasi hipofisis melalui pendekatan transsphenoidal menunjukkan peningkatan minimal tekanan CSF lumbal sebanding dengan desfluran dan isoflurane.[17]

3. Efek lain dari sevoflurane

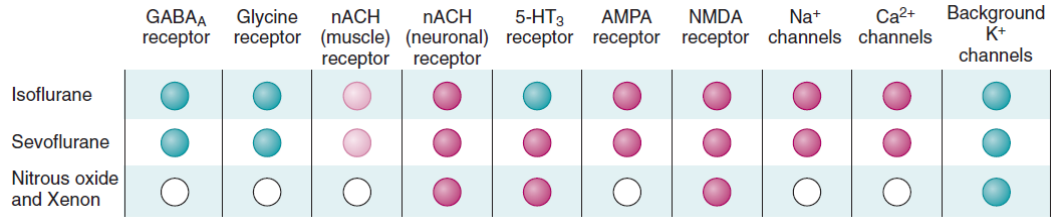
   Sevofluran juga dapat menginduksi prakondisi in vitro karena perubahan jalur biokimia sebelum serangan iskemik. Beberapa peneliti telah melaporkan aktivitas epileptogenik dengan anestesi sevofluran sebagian besar selama fase induksi. Sevoflurane dapat terurai secara hayati dan dapat menghasilkan metabolit toksik, yang dapat menyebabkan toksisitas ginjal, walaupun toksisitas belum dilaporkan pada manusia.[17]

2.7 Perbandingan Efek Isoflurane dan Sevoflurane

Penelitian Yeon *et al*. melaporkan bahwa refleks dilatasi pupil, tekanan arteri rata-rata, dan detak jantung yang diinduksi oleh *standardized noxious stimulation* (SNT) tidak berbeda antara anestesi sevofluran dan desfluran pada MAC 1,0 yang disesuaikan usia pada subyek sehat. Hasil tersebut tidak menjamin bahwa sevofluran dan desfluran memiliki sifat antinosiseptif yang setara, namun sevofluran dan desfluran tidak memberikan efek antinosiseptif yang berbeda pada MAC yang ekuivalen.[6] Aksenov *et al*. membandingkan efek isoflurane dan sevoflurane, pada neuron kortikal. Aktivitas unit tunggal dan potensi lapangan lokal (LFP) dicatat terus menerus sebelum dan selama pemberian anestesi pada 1 MAC, serta selama pemulihan. Hasil menunjukkan bahwa meskipun isoflurane dan sevoflurane termasuk dalam kelas anestesi inhalasi yang sama, efeknya pada unit tunggal kortikal dan LFP sangat berbeda. Secara keseluruhan, penekanan penembakan neuron lebih besar dan lebih seragam di bawah sevofluran. Selain itu, perubahan dalam pita frekuensi LFP menunjukkan bahwa efek anestesi pada osilasi beta tidak bergantung pada tingkat aktivitas unit tunggal, melainkan pada perubahan transmisi saraf GABA/glutamat yang diinduksi oleh masing-masing obat.[9]

Isoflurane saat ini merupakan anestesi inhalasi yang paling umum digunakan pada tikus laboratorium, sedangkan dalam pengobatan manusia, sevoflurane yang lebih modern sering digunakan untuk anestesi inhalasi. Penelitian bertujuan untuk mengkarakterisasi dan membandingkan sifat klinis anestesi isoflurane dan sevoflurane diberikan dalam oksigen sebagai gas pembawa dengan dosis standar MAC 1,5 yaitu 2,8% untuk isoflurane dan 4,9% untuk sevoflurane. Baik induksi dan pemulihan dari anestesi berlangsung cepat, dalam 1-2 menit. Selama anestesi, semua tes refleks negatif dan tidak ada gangguan serius pada fungsi vital di bawah anestesi, detak jantung dan suhu inti tubuh tetap dalam kisaran normal, tetapi meningkat secara signifikan selama 12 jam setelah anestesi. Isoflurane dan sevofluran memberikan anestesi yang sama andalnya pada tikus laboratorium.[44]

Penggunaan sevoflurane pada anak pada 1,5 MAC dalam O_2-N_2O (50-50) dilaporkan bahwa diameter pupil meningkat secara signifikan setelah stimulasi berbahaya. Sebaliknya, rata-rata detak jantung dan tekanan darah meningkat masing-masing hanya 11 (7)% dan 10 (8)%, 60 detik setelah stimulasi. BIS tidak berubah secara signifikan. Pada semua anak, injeksi alfentanil menginduksi penurunan cepat diameter pupil dan memulihkan nilai pra-insisi dalam 2 menit. Diameter pupil menjadi ukuran stimulasi berbahaya yang lebih sensitif daripada variabel detak jantung, tekanan darah arteri, dan BIS yang umum digunakan pada anak-anak yang dianestesi dengan sevofluran.[4]



Gambar 10. Mekanisme aksi isoflurane dan sevofluran
Dikutip dari: Hudson AE, Herold KF, Hemmings AHC. Pharmacology of Inhaled Anesthetics. In: Pharmacology And Physiology For Anesthesia: Foundations And Clinical Application, Second Edition. Elsevier. 2019.

Inada *et al*. melaporkan bahwa pada dosis anestesi (konsentrasi alveolar minimum 1 dan 2 kali), baik sevofluran dan desfluran menurunkan frekuensi potensial aksi di kornu dorsalis dan aktivitas arus eksitatorik post sinaptik pada neuron substansia gelatinosa selama stimulasi dan menurunkan aktivitas eksitatorik post stinaptik spontan dan arus miniatur. Penghambatan frekuensi lebih menonjol daripada amplitudo dalam arus eksitatorik post sinaptik spontan dan miniatur pada dosis anestesi. Sevofluran dan desfluran pada dosis anestesi menekan aktivitas cornu dorsal terutama melalui penghambatan arus eksitatorik post sinaptik pada neuron substansia gelatinosa, yang akan berkontribusi pada sifat analgesiknya.[10] Kim *et al*. menentukan nilai indeks bispektral (BIS) yang dihasilkan oleh konsentrasi ekuipotensial anestesi isoflurane, sevoflurane atau desflurane yang dipertahankan pada MAC 1 dan ditambah dengan infus remifentanil. Nilai BIS dicatat selama 1 jam anestesi bedah setelah fase kesetimbangan 15 menit. Hasil menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dalam parameter apapun

antara kelompok isoflurane dan kelompok lainnya. Nilai BIS secara signifikan lebih rendah pada kelompok desfluran daripada kelompok sevofluran dengan anestesi 1 MAC dalam menunjukkan bahwa desfluran menghasilkan efek hipnotis yang lebih besar daripada sevofluran pada konsentrasi MAC yang setara.[42] Penelitian Ryu *et al*. meneliti indeks pleth bedah (SPI) dan nilai indeks bispektral (BIS) sebagai perkiraan hipnotis dicatat pada titik waktu yang telah ditentukan selama prosedur bedah standar dengan hasil bahwa selama MAC 1,0 yang dikoreksi usia, rata-rata nilai SPI selama seluruh periode penelitian secara signifikan lebih tinggi pada kelompok sevofluran daripada pada kelompok desfluran, dan rata-rata nilai BIS secara signifikan lebih tinggi pada kelompok sevofluran dibandingkan kelompok desfluran. Equi-MAC sevoflurane dan desflurane tidak menghasilkan nilai indeks pleth bedah yang sama sehingga sevofluran dan desfluran memiliki sifat analgesik yang berbeda pada konsentrasi ekuipotensial.[7]