

**PERBANDINGAN DEXMEDETOMIDINE DOSIS RENDAH DENGAN
MAGNESIUM SULFAT TERHADAP KADAR *INTERLEUKIN-6*,
HEMODINAMIK, PEMULIHAN PASCABEDAH DAN
PENGUNAAN OPIOID PADA BEDAH TULANG BELAKANG**

*COMPARISON OF LOW-DOSE DEXMEDETOMIDINE WITH MAGNESIUM SULFATE ON
INTERLEUKIN-6 LEVELS, HEMODYNAMICS, POSTOPERATIVE RECOVERY, AND OPIOID
USE IN SPINE SURGERY*



**dr. Sabran Jamil Pulubuhu
C135202003**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
DEPARTEMEN ILMU ANESTESI, PERAWATAN INTENSIF DAN
MANAJEMEN NYERI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2025**

**PERBANDINGAN DEXMEDETOMIDINE DOSIS RENDAH DENGAN
MAGNESIUM SULFAT TERHADAP KADAR *INTERLEUKIN-6*,
HEMODINAMIK, PEMULIHAN PASCABEDAH DAN
PENGUNAAN OPIOID PADA BEDAH TULANG BELAKANG**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1

PROGRAM STUDI

Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Sabran Jamil Pulubuhu

C135202003

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
DEPARTEMEN ILMU ANESTESI, PERAWATAN INTENSIF DAN
MANAJEMEN NYERI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2025**

TESIS

PERBANDINGAN DEXMEDETOMIDINE DOSIS RENDAH DENGAN MAGNESIUM
SULFAT TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-6, HEMODINAMIK, PEMULIHAN
PASCABEDAH DAN PENGGUNAAN OPIOID PADA BEDAH TULANG BELAKANG

COMPARISON OF LOW-DOSE DEXMEDETOMIDINE WITH MAGNESIUM SULFATE
ON INTERLEUKIN-6 LEVELS, HEMODYNAMICS, POSTOPERATIVE RECOVERY,
AND OPIOID USE IN SPINE SURGERY

SABRAN JAMIL PULUBUHU
NIM. C135202003

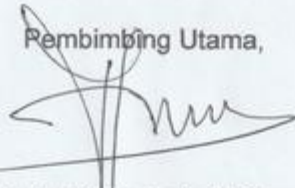
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian
Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis pada tanggal
18 Maret 2025 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Pada

Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:

Pembimbing Utama,



dr. Alamsyah A. A. Husain, Sp.An-TI, Subsp. MN(K)
NIP. 19680927 20012 1 003

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Hisbullah, Sp.An-TI, Subsp. TI(K), Subsp. An.Kv(K)
NIP. 19640305 199903 1 002

Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Haizah Nurdin, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp. TI(K)
NIP. 19610411 201404 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, Sp.PD, Subsp. GH(K), Sp. GK
NIP. 19680530 199603 2 001

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**PERBANDINGAN DEXMEDETOMIDINE DOSIS RENDAH DENGAN
MAGNESIUM SULFAT TERHADAP KADAR *INTERLEUKIN-6*,
HEMODINAMIK, PEMULIHAN PASCABEDAH DAN
PENGUNAAN OPIOID PADA BEDAH TULANG BELAKANG**

Disusun dan diajukan oleh:

dr. Sabran Jamil Pulubuhu

Nomor Pokok: C135202003

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program studi **Anestesiologi dan Terapi Intensif** Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada Tanggal 18 Maret 2025 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

**dr. Alamsyah A. A. Husain, Sp.An-TI, Subsp. MN(K)
Subsp. An.Kv(K)**

NIP. 19680927 20012 1 003

Dr. dr. Hisbullah, Sp.An-TI, Subsp. TI(K).

NIP. 19640305 199903 1 002

Ketua Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

**Dr. dr. Haizah Nurdin, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp. T.I (K)
KGH.Sp.GK**

NIP. 19810411 201404 2 001

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes.Sp.PD-

NIP. 19680530 199603 2 001

KATA PENGANTAR

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

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

1. dr. Alamsyah Ambo Ala Husain, Sp.An-TI Subsp.MN(K) dan Dr. dr. Hisbullah, Sp.An-TI Subsp.TI(K), Subsp. An.Kv(K) yang dengan perhatian yang ikhlas dan kesabarannya telah meluangkan waktu untuk memberi masukan dan bimbingan selama penyusunan dari pengusulan hingga hasil penelitian ini.
2. Seluruh Dokter konsulen Departemen Anestesi Universitas Hasanuddin yang telah meluangkan waktunya untuk megawasi dalam proses penelitian serta telah membagi ilmu selama pendidikan PPDS program studi Anestesiologi dan Terapi Intensif
3. Istri tercinta saya dr. Rifqa Alifia yang selalu memberikan cinta, semangat, serta kesabaran yang luar biasa selama proses pendidikan spesialis ini dan putra tercinta saya Aufar Malik Pulubuhu yang mungkin belum mengerti sepenuhnya perjuangan ini, tetapi senyummu adalah penyemangat terbesar di setiap hariku. Kehadiran dan dukungan kalian adalah sumber kekuatan utama dalam setiap langkah perjalanan akademik ini.
4. Kedua orang tua saya Alm. Ir. H. Allan Roy Pulubuhu dan dr. Hj. Endang Elisawaty, Sp.N, kedua mertua saya dr. H. Mustamin, M.Kes, Sp.Rad dan drg. Hj. Ninik Fitriati, dan saudara-saudari saya dengan ikhlas, sabar dan tulus mendukung saya dan memanjatkan doa untuk saya dalam menyelesaikan pendidikan dan penelitian ini baik dari segi moril maupun materil.
5. Pegawai dan staf Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, serta seluruh karyawan yang telah membantu dalam proses pendidikan dan proses penyusunan hasil penelitian ini.
6. "Mimpi Indah" yang terbentuk sejak Januari 2021, arti dari sebuah nama yang tentunya terselip sebuah doa dan tentunya harapan yang sangat indah yang

telah memberikan arti keluarga, kebersamaan, solidaritas dan meluangkan waktunya untuk kita semua saling membantu untuk meraih Mimpi menjadi Dokter Spesialis Anestesi.

7. Seluruh teman-teman Residen Anestesi Fakultas Kedokteran UNHAS yang sedikit banyaknya telah membantu dalam proses pendidikan.
8. Terimakasih juga penulis ucapkan kepada pihak-pihak lain yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

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

Makassar, April 2025



dr. Sabran Jamil Pulubuhu

PERBANDINGAN DEXMEDETOMIDINE DOSIS RENDAH DENGAN MAGNESIUM SULFAT TERHADAP KADAR INTERLEUKIN-6, HEMODINAMIK, PEMULIHAN PASCABEDAH DAN PENGGUNAAN OPIOID PADA BEDAH TULANG BELAKANG

ABSTRAK

Latar Belakang: Bedah tulang belakang seringkali menyebabkan nyeri pascaoperasi yang signifikan, peradangan, dan ketidakstabilan hemodinamik, yang mengharuskan penggunaan opioid, yang meningkatkan risiko efek samping. Dexmedetomidine (DEX) dan magnesium sulfat ($MgSO_4$) adalah adjuvan anestesi yang dapat mempercepat pemulihan dan mengurangi konsumsi opioid.

Tujuan: Studi ini bertujuan untuk membandingkan efek DEX dan $MgSO_4$ sebagai adjuvan anestesi terhadap tingkat interleukin-6 (IL-6), stabilitas hemodinamik, pemulihan pascaoperasi, dan konsumsi opioid pada bedah tulang belakang.

Metode: Uji klinis terkontrol acak dilakukan pada 24 pasien yang menjalani bedah tulang belakang dengan anestesi umum. Peserta dibagi secara acak menjadi dua kelompok: Kelompok 1 menerima DEX (bolus 1 $\mu g/kg$ diikuti infus kontinu 0,3–0,5 $\mu g/kg/jam$), sedangkan Kelompok 2 diberikan $MgSO_4$ (bolus 30–50 mg/kg diikuti infus 10–20 $mg/kg/jam$). Parameter hemodinamik, tingkat IL-6 (pra- dan pascaoperasi), penggunaan opioid, dan hasil pemulihan dianalisis.

Hasil: Tingkat IL-6 menurun secara signifikan pada kedua kelompok ($p=0,001$), dengan penurunan yang lebih besar pada kelompok DEX (-60,5 pg/dL vs. -24,9 pg/dL), meskipun tidak signifikan secara statistik. Stabilitas hemodinamik sebanding, tetapi DEX memberikan kontrol denyut nadi yang lebih baik. Konsumsi opioid lebih rendah pada kelompok DEX pada 24 dan 48 jam pascaoperasi ($p < 0,05$). Kelompok DEX juga menunjukkan skor Aldrete yang lebih tinggi ($p<0,05$) dan masa rawat inap yang lebih singkat (3,75 vs. 4,83 hari, $p<0,05$).

Kesimpulan: DEX memberikan efek antiinflamasi yang lebih baik, stabilitas hemodinamik, penggunaan opioid yang lebih rendah, dan pemulihan yang lebih baik dibandingkan $MgSO_4$ sebagai adjuvan anestesi pada pasien bedah tulang belakang.

Kata kunci: Dexmedetomidine, Magnesium Sulfate, Bedah Tulang Belakang, Peradangan, Hemodinamik, Penggunaan Opioid, Pemulihan

COMPARISON OF LOW-DOSE DEXMEDETOMIDINE WITH MAGNESIUM SULFATE ON INTERLEUKIN-6 LEVELS, HEMODYNAMICS, POSTOPERATIVE RECOVERY, AND OPIOID USE IN SPINE SURGERY

ABSTRACT

Background: Spine surgery often leads to significant postoperative pain, inflammation, and hemodynamic instability, necessitating opioid use, which increases the risk of side effects. Dexmedetomidine (DEX) and magnesium sulfate (MgSO_4) are anesthetic adjuvants that may enhance recovery and reduce opioid consumption.

Objective: This study aimed to compare the effects of DEX and MgSO_4 as an anesthetic adjuvant on interleukin-6 (IL-6) levels, hemodynamic stability, postoperative recovery, and opioid consumption in spine surgery.

Methods: A randomized controlled trial was performed on 24 patients undergoing Spine surgery under general anesthesia. Participants were randomly divided into two groups: Group 1 received DEX (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bolus followed by a continuous infusion of 0.3–0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$), while Group 2 was given MgSO_4 (30–50 mg/kg bolus followed by an infusion of 10–20 mg/kg/h). Hemodynamic parameters, IL-6 levels (pre- and postoperatively), opioid use, and recovery outcomes were analyzed.

Results: IL-6 levels decreased significantly in both groups ($p=0.001$), with a greater reduction in the DEX group (-60.5 pg/dL vs. -24.9 pg/dL), though not statistically significant. Hemodynamic stability was comparable, but DEX provided better pulse rate control. Opioid consumption was lower in the DEX group at 24 and 48 hours postoperatively ($p < 0.05$). The DEX group also showed higher Aldrete scores ($p<0.05$) and shorter hospital stays (3.75 vs. 4.83 days, $p<0.05$).

Conclusion: DEX provides superior anti-inflammatory effects, hemodynamic stability, reduced opioid use, and improved recovery compared to MgSO_4 as an anesthetic adjuvant in Spine surgery patients.

Keywords: Dexmedetomidine, Magnesium Sulfate, Spine surgery, Inflammation, Hemodynamics, Opioid Use, Recovery

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	i
DAFTAR TABEL.....	iii
DAFTAR GAMBAR.....	iv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Dexmedetomidine.....	2
1.2.1 Farmakokinetik dan farmakodinamik dexmedetomidine.....	2
1.2.2 Mekanisme aksi dexmedetomidine.....	3
1.2.3 Peran dexmedetomidine terhadap efek sedatif, analgesik, stabilitas hemodinamik dan waktu pemulihan.....	4
1.3 Magnesium sulfat.....	7
1.3.1 Farmakologi dan farmakokinetik magnesium sulfat.....	7
1.3.2 Mekanisme aksi magnesium sulfat.....	8
1.3.3 Peran magnesium sulfat terhadap efek sedatif, analgesik, stabilitas hemodinamik dan waktu pemulihan.....	10
1.3 <i>Interleukin-6</i>	14
1.3.1 Peran <i>Interleukin-6</i> pada Inflamasi.....	14
1.3.2 Peran <i>Interleukin-6</i> pada mekanisme nyeri.....	16
1.3.3 Peran dexmedetomidine terhadap <i>interleukin-6</i>	17
1.3.4 Peran magnesium sulfat terhadap <i>interleukin-6</i>	17
1.2 Rumusan masalah.....	18
1.3 Tujuan penelitian.....	18
1.3.1 Tujuan umum.....	18
1.3.2 Tujuan khusus.....	18
1.4 Hipotesis.....	18
1.5 Manfaat penelitian.....	19
1.5.1 Manfaat ilmiah.....	19
1.5.2 Manfaat praktis.....	19
BAB II KERANGKA TEORI.....	20
BAB III KERANGKA KONSEP.....	21
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....	22
4.1 Desain penelitian.....	22
4.2 Tempat dan waktu penelitian.....	22
4.2.1 Tempat penelitian.....	22
4.2.2 Waktu penelitian.....	22
4.3 Populasi dan sampel penelitian.....	22
4.3.1 Populasi penelitian.....	22
4.3.2 Sampel penelitian.....	22

4.4	Perkiraan besar sampel.....	22
4.5	Kriteria inklusi, eksklusi dan <i>drop out</i>	23
	4.5.1 Kriteria inklusi	23
	4.5.2 Kriteria eksklusi.....	23
4.6	Kriteria <i>drop out</i>	23
4.7	Ijin penelitian dan kelayakan etik.....	23
4.8	Metode kerja	24
	4.8.1 Alokasi sampel.....	24
	4.8.2 Cara kerja	24
4.9	Identifikasi dan klasifikasi variabel.....	25
	4.9.1 Identifikasi variabel	25
	4.9.2. Klasifikasi variabel	25
4.10	Definisi operasional	26
4.11	Pengolahan dan analisis data	27
4.12	Jadwal penelitian	27
4.13	Personalia penelitian	27
4.14	Alur penelitian	28
BAB V HASIL PENELITIAN		29
5.1	Karakteristik Sampel Penelitian	29
5.2	Kadar Interleukin-6	29
5.3	Hemodinamik	31
5.4	Pemulihan Pascabedah.....	33
5.5	Penggunaan Opioid	34
BAB VI PEMBAHASAN.....		35
6.1	Karakteristik Sampel Penelitian	35
6.2	Kadar Interleukin-6	35
6.3	Hemodinamik.....	36
6.4	Pemulihan Pascabedah.....	37
6.5	Penggunaan Opioid	38
6.6	Keterbatasan Penelitian.....	39
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....		41
7.1	Kesimpulan	41
7.2	Saran	42
DAFTAR PUSTAKA		43
LAMPIRAN		50

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Dosis dexmedetomidine dalam anestesi.....	2
Tabel 2. Dosis magnesium sulfat dalam anestesi.....	7
Tabel 3. Karakteristik Sampel Penelitian	29
Tabel 4. Perbandingan IL-6 Prabedah dan Pascabedah Kelompok DEX dan MgSO ₄	30
Tabel 5. Hasil Perbandingan Kadar Interleukin-6 Antara Kelompok DEX dan MgSO ₄ Prabedah dan Pascabedah	30
Tabel 6. Perbandingan Tekanan Arteri Rerata (TAR) berdasarkan waktu pengukuran ...	31
Tabel 7. Perbandingan laju nadi pada seluruh waktu pengukuran	32
Tabel 8. Perbandingan waktu pulih sadar dan aldrete score antara DEX dan MgSO ₄	33
Tabel 9. Perbandingan lama rawat inap antara kelompok DEX dan MgSO ₄	33
Tabel 10. Perbandingan Kebutuhan Opioid antara DEX dan MgSO ₄ di setiap waktu pengukuran	34
Tabel 11. Jumlah penggunaan opioid selama 48 jam.....	34

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Mekanisme kerja dexmedetomidine.....	3
Gambar 2. Aktivasi reseptor NMDA	9
Gambar 3. Tempat dan mekanisme kerja magnesium	9
Gambar 4. Mekanisme aksi magnesium sebagai modulator suasana hati.....	10
Gambar 5. Magnesium memblokir reseptor NMDA, menginduksi efek analgesik.....	11
Gambar 6. Masuknya Ca^{2+} melalui reseptor NMDA pascasinapsis dimodulasi oleh magnesium.	11
Gambar 7. Efek magnesium ekstraseluler dan intraseluler terhadap tonus otot polos pembuluh darah melalui modulasi masuknya kalsium dan jalur transduksi sinyal intraseluler.	12
Gambar 8. Respon inflamasi interleukin-6	15
Gambar 9. Peran interleukin-6 dalam inflamasi	15
Gambar 10. Kerangka teori	20
Gambar 11. Kerangka konsep	21
Gambar 12. Alur penelitian.....	28
Gambar 13. Perbandingan nilai rata-rata kadar interleukin-6 prabedah dan pascabedah.....	30
Gambar 14. Perbandingan Tekanan Arteri Rerata antara kelompok DEX dan $MgSO_4$...	31
Gambar 15. Perbandingan laju nadi antara kelompok DEX dan $MgSO_4$	32

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Bedah tulang belakang sering melibatkan prosedur yang rumit, yang dapat menyebabkan nyeri pasca bedah yang cukup parah, hipotensi, dan masalah hemodinamik lainnya. Proses pemulihan setelah bedah tulang belakang juga bisa memakan waktu yang lama, dengan penggunaan opioid yang tinggi untuk mengelola nyeri, yang berisiko menimbulkan efek samping seperti ketergantungan atau efek samping gastrointestinal.¹⁻³

Selain nyeri, inflamasi pasca bedah juga menjadi tantangan besar dalam pemulihan pasien bedah tulang belakang. Inflamasi pascaoperatif yang berlebihan, yang sering ditandai dengan peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi seperti *Interleukin-6* (IL-6), dapat memperburuk rasa sakit, memperlambat proses penyembuhan jaringan, serta mempengaruhi fungsionalitas pasien setelah operasi. Penurunan kadar IL-6 pasca bedah berhubungan erat dengan pengurangan intensitas nyeri dan pemulihan yang lebih cepat. Oleh karena itu, strategi untuk mengelola inflamasi pasca bedah sangat penting untuk mempercepat proses pemulihan dan mengurangi ketergantungan pada analgesik opioid.⁴

Untuk mengatasi masalah tersebut, protokol *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) diperkenalkan sebagai pendekatan perioperatif yang holistik untuk mempercepat pemulihan pasien. Salah satu komponen penting dari protokol ERAS adalah penggunaan analgesia multimodal yang mengurangi penggunaan opioid, dan penggunaan obat seperti dexmedetomidine (DEX) dan Magnesium Sulfat (MgSO₄) sebagai adjuvan anestesi.^{3,5}

Dexmedetomidine adalah agonis reseptor alfa-2 adrenergik yang memiliki efek sedatif dan analgesik tanpa menyebabkan depresi pernapasan, sehingga meningkatkan kenyamanan pasien selama dan setelah prosedur. Penggunaan dosis rendah DEX dalam prosedur bedah tulang belakang terbukti dapat menjaga stabilitas hemodinamik, mempercepat pemulihan, serta mengurangi kebutuhan opioid.^{2,6-8}

Magnesium sulfat, di sisi lain, bekerja dengan menghambat saluran kalsium dan reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) untuk mengurangi nyeri serta meningkatkan durasi analgesia pasca bedah. Magnesium juga memiliki efek menurunkan tekanan darah dan detak jantung, serta dapat mengurangi konsumsi anestesi.⁷⁻⁹

Meskipun ada penelitian yang membahas penggunaan keduanya dalam konteks bedah tulang belakang, masih terbatas penelitian yang secara langsung membandingkan DEX dosis rendah dan MgSO₄ terkait pengaruhnya terhadap kadar IL-6, stabilitas hemodinamik, pemulihan pasca bedah, dan pengurangan penggunaan opioid.

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi perbandingan efek DEX dosis rendah dan MgSO₄ terhadap kadar IL-6, stabilitas hemodinamik, pemulihan pascabedah, dan kebutuhan penggunaan opioid pada pasien yang menjalani bedah tulang belakang. Dengan hasil yang

diharapkan, penelitian ini diharapkan dapat memberikan rekomendasi berbasis bukti untuk meningkatkan kualitas manajemen anestesi perioperatif dan mengisi celah pengetahuan tersebut dengan membandingkan kedua agen ini secara sistematis, yang diharapkan dapat memberikan wawasan baru tentang pendekatan anestesi dan manajemen nyeri pasca bedah yang lebih efektif dan aman, khususnya untuk pasien bedah tulang belakang.

1.2 Dexmedetomidine

1.2.1 Farmakokinetik dan farmakodinamik dexmedetomidine

Dexmedetomidine adalah agonis alfa-2 yang sangat selektif mirip, mempunyai onset kerja pendek yang kuat, serbaguna, dan sangat selektif dengan efek sedatif, ansiolitik, simpatolitik perioperatif, dan hipnotis yang mirip dengan klonidin. Pada tahun 2008, FDA menyetujui penggunaan DEX untuk sedasi prosedural dan untuk sedasi pada pasien yang tidak diintubasi. Dexmedetomidine juga memiliki sifat analgesik, hemat anestesi, dan simpatolitik, serta memiliki karakteristik obat penenang yang ideal untuk penggunaan ICU, dengan sedasi yang dapat diprediksi dan stabilitas hemodinamik serta mudah untuk dititrasi. Untuk sedasi ICU, dosis loading 1 µg/ml selama 10 menit diinfuskan diikuti dengan dosis pemeliharaan 0,2 hingga 0,7 µg/jam; disesuaikan dengan tingkat sedasi yang diinginkan dan menghindari efek hipotensi. Regimen dosis serupa 1 µg/ml selama 10 menit diinfuskan diikuti dengan dosis pemeliharaan 0,6 µg/jam untuk sedasi prosedural.⁵

Setelah pemberian intravena, DEX mengalami distribusi cepat dengan waktu paruh distribusi (T_{1/2}) selama 6 menit diikuti dengan waktu paruh terminal (T_{1/2}) selama 2 jam. Permulaan kerja setelah dosis loading IV biasanya 5-10 menit dan efek puncaknya dalam 15 hingga 30 menit. Rute intranasal mempunyai permulaan kerja dalam 45 menit dengan efek puncak dalam 90 hingga 100 menit. Tidak ada perbedaan profil farmakokinetik baik pada pria maupun wanita, dan keduanya memiliki ikatan protein yang serupa.⁵

Tabel 1. Dosis dexmedetomidine dalam anestesi

Rute	Dosis
Intravena	Inisiasi bolus 1mcg/kg selama 5-10 menit dosis rumatan : 0.2-1.4 mcg/kg/jam
Intramuskular	2.5 mcg/kg
Spinal	0.1-0.2 mcg/kg
Epidural	1-2 mcg/kg
Blok saraf perifer	1mcg/kg
Nasal	1-2 mcg/kg
Oral	2.5-4mcg/kg

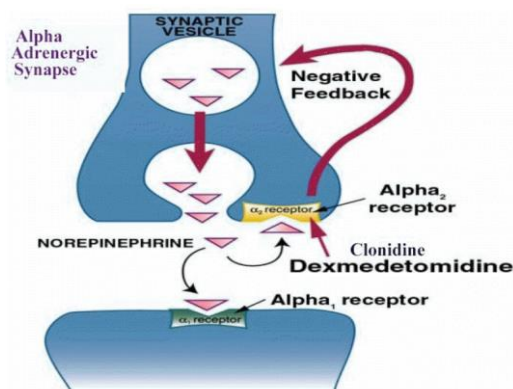
Dikutip dari: Bohringer C, Liu H. Is it time for an expanded role of DEX in contemporary anesthesia practice? A clinician's perspective. *Transl Perioper Pain Med.* 2018;5:55-62.

1.2.2 Mekanisme aksi dexmedetomidine

Dexmedetomidine adalah agonis reseptor adrenergik alfa-2 yang kuat, namun mekanisme molekulernya belum sepenuhnya jelas, DEX sangat selektif untuk alpha-2: alpha-1 dengan rasio 1620:1. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh aktivasi protein penghambat G dan jalur cGMP oksida nitrat. DEX menghasilkan pengaruh agonis setelah berikatan dengan reseptor berpasangan protein G yang memiliki tiga sub tipe (alpha-2A, alpha-2B, dan alpha-2C). Reseptor alfa-2A dan alfa2c terutama ditemukan di sistem syaraf pusat dan alfa-2B ditemukan di pembuluh darah halus. Dexmedetomidine berikatan secara selektif dengan reseptor alfa-2A melalui ketiga reseptor, yang menghambat adenil siklase yang mengurangi kadar adenosin monofosfat dan menyebabkan hiperpolarisasi neuron noradrenergik. Hal ini menyebabkan penekanan konduksi saraf dengan menghambat masuknya kalsium yang diperlukan untuk fusi vesikel neurotransmitter. Umpan balik negatif ini menyebabkan pelemahan respons simpatis dan menurunkan detak jantung dan tekanan darah. Pada reseptor alfa-2, DEX, menyebabkan penghambatan pelepasan norepinefrin dari neuron presinaptik, menghasilkan sedasi yang diinduksi secara terpusat melalui reseptor alfa-2 di lokus seruleus dan modifikasi nyeri yang dimediasi secara terpusat melalui tanduk dorsal.⁵

Dexmedetomidine bekerja dengan mengikat reseptor alfa-2 adrenergik yang terletak di sistem saraf pusat dan perifer. Aktivasi reseptor alfa-2 ini menghambat pelepasan neurotransmitter norepinefrin melalui mekanisme umpan balik negatif. Di otak, efek ini paling terlihat di area locus coeruleus, pusat utama regulasi tidur dan perhatian, yang menyebabkan efek sedasi yang mendekati keadaan tidur alami. Di medula spinalis, aktivasi reseptor alfa-2 menghambat transmisi nyeri dengan menurunkan aktivitas neuron nociceptif, memberikan efek analgesik yang kuat.²²⁻²⁴

Selain itu, aktivasi reseptor alfa-2 di pembuluh darah perifer menyebabkan efek vasodilatasi pada dosis rendah dan vasokonstriksi pada dosis tinggi, yang menjelaskan pengaruh DEX terhadap tekanan darah yang tergantung pada dosis. Penelitian oleh Ebert dkk menunjukkan bahwa dosis rendah DEX menyebabkan penurunan tekanan darah dan denyut jantung akibat penghambatan simpatis, sedangkan dosis tinggi dapat menyebabkan hipertensi sementara akibat aktivasi reseptor alfa-2 di pembuluh darah.²⁵



Gambar 1. Mekanisme Kerja Dexmedetomidine

Dikutip dari: Bohringer C, Liu H. Is it time for an expanded role of DEX in contemporary anesthesia practice? A clinician's perspective. *Transl Perioper Pain Med.* 2018;5:55-62.

Untuk sedasi ICU, dosis yang biasanya digunakan adalah 0,2 hingga 0,7 mcg/kg per jam. Namun, dosis dapat ditingkatkan hingga 1,5 mcg/kg per jam untuk mencapai tingkat sedasi yang diinginkan. Dosis setinggi 2,5 mcg/kg per jam telah dilaporkan, tetapi dosis lebih tinggi dari 1,5 mcg/kg per jam tampaknya tidak memberikan manfaat terapeutik tambahan tanpa meningkatkan efek samping. Penyesuaian dosis untuk gangguan ginjal atau hati biasanya tidak diperlukan, tetapi harus dipertimbangkan terutama pada gangguan hati. Produsen tidak merekomendasikan durasi penggunaan lebih dari 24 jam, meskipun penggunaan lebih lama telah terbukti aman dan efektif. Dosis awal sebesar 0,5 hingga 1,0 mcg/kg dapat diberikan; namun, biasanya ini dihindari pada pasien kritis dengan kondisi hemodinamik yang labil. Dalam anestesi, dosis awal yang biasa digunakan adalah 0,5 hingga 1,0 mcg/kg, diikuti dengan infus kontinu sebesar 0,2 hingga 0,7 mcg/kg per jam yang disesuaikan dengan tujuan sedasi yang diinginkan. Dosis infus yang lebih tinggi dapat digunakan untuk mencapai efek yang diinginkan. Sebagai tambahan untuk blok saraf perifer, dosis DEX biasanya 1 mcg/kg untuk mencapai perpanjangan durasi yang diinginkan.^{24,26}

1.2.3 Peran dexmedetomidine terhadap efek sedatif, analgesik, stabilitas hemodinamik dan waktu pemulihan

1.2.3.1 Efek sedatif

Efek sedasi DEX berasal dari penekanan aktivitas locus coeruleus melalui mekanisme agonis alfa-2 adrenergik, yang berbeda dari obat lain seperti benzodiazepin. Sedasi yang dihasilkan menyerupai tidur alami, di mana pasien tetap dapat dibangunkan dengan stimulasi verbal tanpa memengaruhi fungsi kognitif secara signifikan. Penelitian oleh Venn dkk menunjukkan bahwa DEX menghasilkan sedasi berkualitas tinggi tanpa menyebabkan depresi napas, menjadikannya pilihan yang ideal untuk pasien yang membutuhkan ventilasi spontan selama prosedur.²⁷⁻²⁸

Keunggulan ini juga didukung oleh penelitian oleh Riker dkk, yang menemukan bahwa pasien yang diberikan DEX memiliki tingkat kenyamanan yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang menerima sedasi dengan midazolam atau propofol. Selain itu, DEX juga memperpendek waktu pemulihan setelah prosedur anestesi karena metabolisme yang cepat dan efek residu yang minimal.²⁹

Penelitian oleh Kundra dkk. mengkaji penggunaan DEX sebagai adjuvan anestesi dalam bedah tulang belakang lumbal. Pasien yang menerima infus DEX dengan dosis 0,3 µg/kg/jam menunjukkan profil pemulihan yang lebih baik, dengan waktu pemulihan dan ekstubasi yang lebih cepat serta kehilangan darah intraoperatif yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol. Meskipun detak jantung kedua kelompok serupa, tekanan darah pada kelompok DEX lebih rendah, meskipun perbedaannya signifikan hanya pada 30 menit pertama. Selain itu, kebutuhan sevoflurane pada kelompok DEX jauh lebih rendah, menandakan penghematan anestesi dan stabilitas hemodinamik yang lebih baik.²

1.2.3.2 Efek analgesik

Dexmedetomidine memiliki efek analgesik yang signifikan, terutama karena mekanisme kerjanya di medula spinalis, di mana aktivasi reseptor alfa-2 adrenergik menurunkan transmisi sinyal nyeri. Penelitian oleh Blaudszun dkk menemukan bahwa DEX dapat mengurangi kebutuhan opioid hingga 30% pada pasien pascabedah. Hal ini menjadikan DEX sebagai komponen penting dalam strategi multimodal analgesia, yang bertujuan mengurangi risiko efek samping terkait opioid seperti mual, muntah, dan depresi napas.³⁰

Analisis yang lebih luas terhadap efikasi DEX dalam mengurangi konsumsi opioid juga telah dilakukan. Sebuah meta-analisis oleh Tan dkk yang mencakup lebih dari 20 uji klinis acak menunjukkan bahwa DEX secara signifikan mengurangi konsumsi opioid pascabedah tanpa meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular. Selain itu, penelitian ini menunjukkan bahwa efek analgesik DEX dapat bertahan hingga 24 jam setelah penghentian infus, menjadikannya agen yang ideal untuk kontrol nyeri jangka pendek dan menengah.³¹

1.2.3.3 Efek stabilisasi hemodinamik

Dexmedetomidine, sebagai agonis selektif alfa-2 adrenergik, memiliki efek signifikan terhadap stabilitas hemodinamik, terutama pada konteks perioperatif. Aktivasi reseptor alfa-2 adrenergik di sistem saraf pusat mengurangi pelepasan norepinefrin, menurunkan aktivitas simpatis, dan meningkatkan tonus parasimpatis. Efek ini menghasilkan penurunan tekanan darah dan denyut jantung yang terkendali, yang sangat bermanfaat dalam menjaga stabilitas hemodinamik selama operasi besar seperti bedah tulang belakang.^{25,32}

Penelitian oleh Tan dkk menunjukkan bahwa DEX dapat menjaga tekanan darah tetap stabil selama operasi besar, seperti bedah tulang belakang, tanpa menyebabkan gangguan perfusi jaringan. Studi serupa oleh Kaur dkk melaporkan bahwa pasien yang menerima DEX memiliki risiko lebih rendah mengalami hipertensi perioperatif dibandingkan dengan mereka yang menerima anestesi standar, menjadikannya agen yang ideal untuk pasien dengan tekanan darah tinggi.^{31,33}

Jiang dkk. meneliti pengaruh dosis DEX yang berbeda pada pasien dewasa yang menjalani bedah tulang belakang dengan anestesi desflurane rendah. Kelompok yang menerima dosis lebih tinggi (1 µg/kg) mengalami hipertensi intraoperatif yang lebih tinggi, terutama selama dosis loading, yang bersifat sementara dan terkait dengan kontraksi pembuluh darah. Dosis yang lebih rendah dari DEX menghindari efek samping ini, memberikan stabilitas hemodinamik yang lebih baik selama prosedur.³⁴

1.2.3.4 Efek terhadap pemulihan pascabedah

Dexmedetomidine juga memiliki efek menguntungkan terhadap pemulihan pascabedah, terutama karena sifatnya yang memberikan sedasi yang menyerupai tidur alami. Mekanisme ini memungkinkan pasien untuk tetap sadar dan kooperatif selama prosedur tanpa memengaruhi waktu pemulihan secara signifikan. Penelitian oleh Venn dkk menemukan bahwa pasien yang menggunakan DEX memiliki waktu pemulihan yang lebih cepat dibandingkan dengan pasien yang menerima propofol atau midazolam, terutama karena DEX memiliki efek residu yang minimal.²⁸

Penelitian Zhang *dkk.* meneliti efek DEX pada pemulihan pascabedah dan status mental pada pasien yang menerima bedah toraks dengan bantuan robot (RATS) dengan hasil bahwa DEX dapat meningkatkan pemulihan pascabedah dan status mental pasca RATS. Penelitian Miao *dkk.*, mengevaluasi kemanjuran dan keamanan pemberian DEX intravena sebelum dan perioperatif untuk meningkatkan kualitas pemulihan setelah operasi. Dexmedetomidine sebagai adjuvan anestesi pada anestesi umum dikaitkan dengan peningkatan kualitas pemulihan tanpa peningkatan risiko efek samping pada periode awal pascabedah. Efek analgesik dan anticemas dari DEX memfasilitasi pemulihan yang lebih baik selama periode perioperatif.³⁵⁻³⁶

1.2.3.5 Efek terhadap penggunaan opioid

Salah satu manfaat utama penggunaan DEX adalah pengurangannya terhadap kebutuhan opioid, yang menjadi perhatian utama dalam manajemen nyeri pascabedah. Dengan memberikan efek analgesik melalui aktivasi reseptor alfa-2 di medula spinalis, DEX menekan transmisi nyeri dan meningkatkan ambang nyeri pasien tanpa perlu menggunakan opioid dalam jumlah besar.^{30,37}

Penelitian oleh Mohammed *dkk.* dan Bing-yan *dkk.* menunjukkan bahwa penggunaan DEX sebagai adjuvans anestesi pada bedah tulang belakang dapat secara signifikan meningkatkan pemulihan pascabedah dan mengurangi kebutuhan analgesik. Mohammed *dkk.* membandingkan penggunaan DEX (1 µg/kg dosis loading, diikuti 0,3–0,5 µg/kg/jam dosis pemeliharaan) dengan lidokain (0,3–0,5 mg/kg/jam) dan menemukan bahwa DEX menghasilkan penurunan signifikan pada tekanan darah dan denyut jantung pascabedah, serta menurunkan kebutuhan fentanil intraoperatif. Pasien yang menerima DEX juga mengalami nyeri yang lebih rendah dan membutuhkan analgesik lebih sedikit dalam 24 jam setelah operasi. Penelitian ini mendukung penggunaan DEX sebagai alternatif efektif dalam mengurangi kebutuhan analgesia setelah bedah tulang belakang. Sementara itu, Bing-yan *dkk.* meneliti penggunaan infus DEX pada bedah tulang belakang besar dan menemukan bahwa DEX (0,5 µg/kg loading, 0,2 µg/kg/jam pemeliharaan) mengurangi penggunaan propofol, sufentanil, dan morfin pascabedah, serta menurunkan kejadian mual dan muntah. Penelitian ini juga menunjukkan penurunan signifikan dalam denyut jantung dan tekanan darah, serta penurunan skor nyeri pascabedah, yang menunjukkan bahwa DEX tidak hanya meningkatkan kualitas pemulihan, tetapi juga mengurangi efek samping pascabedah.³⁸⁻³⁹

Secara keseluruhan, DEX merupakan agonis reseptor α_2 adrenergik yang memberikan berbagai manfaat selama operasi, termasuk efek anti-inflamasi, analgesik, dan sedatif. Dexmedetomidine membantu menstabilkan hemodinamik, mengurangi dosis opioid, dan mengurangi kejadian iskemia miokard serta nyeri. Dengan cara ini, DEX mempercepat pemulihan pascabedah dan mengurangi kebutuhan akan obat-obatan yang lebih berisiko. Ini meningkatkan efektivitas DEX dalam meningkatkan stabilitas hemodinamik, mengurangi kebutuhan analgesia pasca bedah, dan mempercepat pemulihan, menjadikannya pilihan yang sangat baik untuk adjuvan anestesi dalam bedah tulang belakang dan berbagai prosedur besar lainnya.

1.3 Magnesium sulfat

1.3.1 Farmakologi dan farmakokinetik magnesium sulfat

Pada MgSO₄, Mg⁺⁺ diserap oleh usus kecil, terutama bila diberikan secara oral. Ketika diberikan secara intravena (IV). Magnesium sulfat mempunyai efek awal yang cepat, dengan efek puncak dalam 10 menit dan durasi kerja 30 menit; rute intramuskular (IM) lebih lambat dan mencapai puncak kerja pada 60 menit dengan waktu paruh 4 jam. Rute pemberian lainnya adalah melalui nebulisasi sebagai obat tambahan pada krisis asma dan yang terbaru adalah pada tingkat epidural. Berkenaan dengan farmakodinamik, MgSO₄ memiliki beberapa mekanisme kerja, seperti aktivasi pompa natrium kalium ATPase, yang dapat dihambat dengan adanya konsentrasi Mg⁺⁺ yang tinggi; antagonisme kompetitif saluran kalsium memberikan karakteristik menghalangi pelepasan asetilkolin prasinaptik dan meningkatkan ambang potensial aksi pascasinaps, menghalangi pelepasan katekolamin dari kelenjar adrenal dan terminal saraf adrenergik, serta mengurangi pelepasan sitokin (IL-1), IL-6, TNF- α dan zat P) dan penghambatan agregasi trombosit, antagonisme non-kompetitif R-NMDA, blok sinusoidal dan atrioventrikular (AV).⁴⁰

Kisaran normal magnesium dalam plasma adalah 0,7-1,1 mmol/L (1,4-2,2 mEq/L). Hipomagnesemia dapat sering terjadi, terutama setelah pembedahan seperti operasi perut, ortopedi, dan jantung. Regimen pemberian MgSO₄ yang biasa adalah dosis awal 30-50 mg/kg diikuti dengan dosis pemeliharaan 6-20 mg/kg/jam (infus kontinu) hingga akhir operasi. Namun, bolus magnesium tunggal tanpa infus pemeliharaan juga efektif untuk analgesia pascabedah pada beberapa laporan sebelumnya.⁴¹

Tabel 2. Dosis magnesium sulfat dalam anestesi

Efek	Indikasi	Dosis mg/kgBB/bolus	Infus mg/kgBB/jam
Sedasi	Sedasi IV	20-50	5-20
	menggigil pascabedah Kejang	50	10-40
Analgesia	Analgesia IV	20-50	5-20
	Anestesi total intravena	20-50	10-20
	Analgesia lokal (peritokiler).	2-5	
	Analgesia epidural		
	Analgesia intratekal	50 mg (dosis maksimal) 0.5-1	
Relaksan otot	Intubasi trakea	30	
	Laringospasme	15	40-50
	IV Bronkospasme	50-100	
	Bronkospasme (nebulisasi)	40-150	
Respon Adrenergik	Bypass kardiopulmoner	25-50	5-20
	Sindrom pemanjangan QT	30-50	20-150

	Hipertensi pulmonal Neonatus	200	5-20
	Feokromasitoma	30-50	
Proteksi Organ	Neuroprotektif	250	
	Kardioplegi	40-80	
	Eklampsia	Bolus 4-6 g	1g/jam

Dikutip dari: Gutiérrez-Román CI, Carrillo-Torres O, Pérez-Meléndez ES. Use of MgSO₄ in anesthesiology. Rev Med Hosp Gen Mex. 2022;85(1):25-33

1.3.2 Mekanisme aksi magnesium sulfat

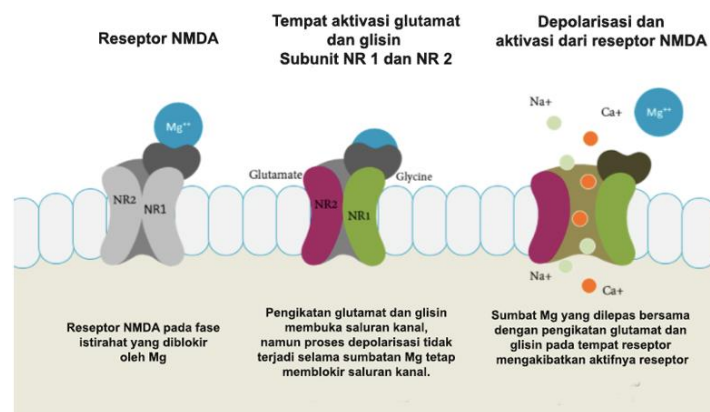
Magnesium adalah kation keempat yang paling umum dalam tubuh dan memiliki peran penting dalam ratusan proses fisiologis. Di antara banyak aksi magnesium, blokade reseptor NMDA dan saluran kalsium memiliki arti penting dalam anestesi. Meskipun magnesium bukan merupakan analgesik utama, magnesium meningkatkan kerja analgesik dari analgesik yang lebih dikenal sebagai bahan pembantu. Peran magnesium untuk analgesia perioperatif telah diteliti dimana MgSO₄ telah dilaporkan efektif dalam pengobatan nyeri perioperatif dan menumpulkan refleks somatik, otonom, dan endokrin yang dipicu oleh rangsangan berbahaya. Analgesia Mg⁺⁺ dapat memodulasi transmisi rangsangan nosiseptif dan persepsi nyeri dengan memblokir saluran R-NMDA dan Ca⁺⁺ di sistem saraf pusat, mengatur pelepasan neurotransmitter di otak dan sumsum tulang belakang. Mg⁺⁺ memiliki efek depresan pada pelepasan katekolamin di ujung saraf adrenergik, sumsum tulang belakang, dan serabut postganglionik simpatik adrenergik. Uji klinis telah mencatat penggunaannya dalam bolus, dan/atau infus intra-artikular intravena, sebagai bahan tambahan dalam anestesi regional, anestesi total intravena, epidural, dan intrateka.⁴⁰⁻⁴¹

Mekanisme Mg dalam tubuh berhubungan dengan R-NMDA. Reseptor NMDA merupakan sebuah reseptor glutamat tipe ionotropik. Reseptor NMDA fungsional mengandung dua subunit pengikat Glutamat NMDA Subunit 1 (GluN1) yang dikombinasikan dengan dua subunit Glutamat NMDA Subunit 2 (GluN2) dan/atau Glutamat NMDA Subunit 3 (GluN3). Adanya dua ligan berbeda secara simultan diperlukan untuk mengaktifkannya. GluN1 memberikan stabilitas pada reseptor, sedangkan GluN2 memungkinkannya berikatan dengan ligan, gerbang terbuka melalui rotasi dan pergerakan lateral M3, memungkinkan masuknya Ca²⁺. R-NMDA GluN1/GluN2 (reseptor paling melimpah) memerlukan dua molekul glisin dan dua molekul glutamat, sedangkan GluN1/GluN3 hanya memerlukan glisin agar dapat diaktifkan.^{40,42}

Antagonis reseptor ini bertugas mencegah masuknya Ca²⁺ ke dalam sel, beberapa antagonis yang digunakan dalam anestesiologi untuk pengobatan nyeri adalah ketamin dan Mg. Ion Mg memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor GluN1/GluN2A dan GluN1/GluN2B, dan afinitas menengah terhadap reseptor GluN1/GluN2C dan GluN1/GluN2D6. Awal penggunaan obat ini sebagai analgesik adalah bahwa polarisasi Gabaergic terjadi selama proses nyeri, dengan kata lain, sejumlah besar asam gamma-aminobutyrat (GABA) dilepaskan, mengakibatkan aktivasi

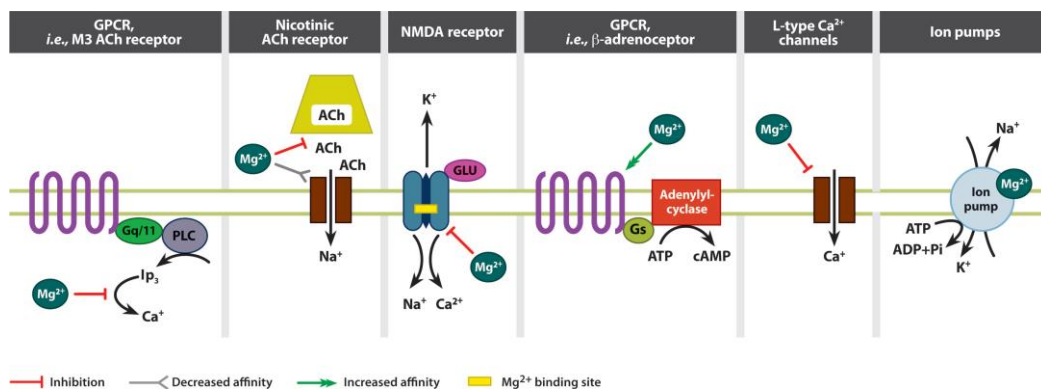
reseptornya (R-GABA) dan mengurangi pelepasan glutamat dan, oleh karena itu, aktivasinya, sehingga mendorong pro respon inflamasi.^{40,43}

Adanya stimulus yang menyakitkan menyebabkan pelepasan glutamat dan memediasi neurotransmisi rangsang, yang memperkuat rangsangan nosiseptif. Magnesium adalah antagonis nonkompetitif pada reseptor glutamat NMDA, yang memberikan efek depresan (Gambar 2), dan merupakan Ca^{2+} nonkompetitif penghambat saluran yang merupakan salah satu mekanisme aktivitas antinosiseptif. Ion ini juga menurunkan pelepasan asetilkolin pra-sinaptik (Gambar 3), yang mengurangi sensitivitas pelat ujung motorik dan menurunkan amplitudo potensial aksi. Peningkatan Mg ekstraseluler dengan $MgSO_4$ IV menghambat respon inflamasi dengan mengurangi sitokin inflamasi.⁴⁴



Gambar 2. Aktivasi reseptor NMDA

Dikutip dari: Noland A. Intravenous $MgSO_4$ for multimodal analgesia. AEJ. 2019;7(6):17-8.



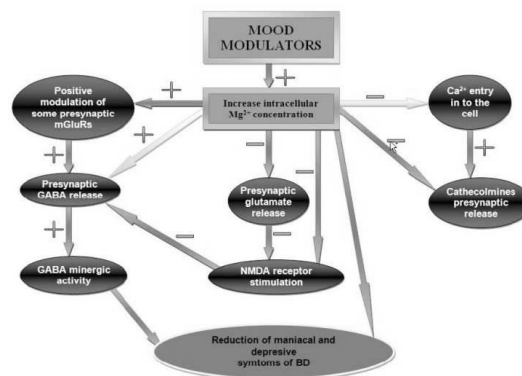
Gambar 3. Tempat dan mekanisme kerja Mg

Dikutip dari: Noland A. Intravenous $MgSO_4$ for multimodal analgesia. AEJ. 2019;7(6):17-8.

1.3.3 Peran magnesium sulfat terhadap efek sedatif, analgesik, stabilitas hemodinamik dan waktu pemulihan

1.3.3.1 Efek sedatif

Magnesium telah terbukti memiliki efek sedatif, mengurangi rasa sakit, dan juga dapat mempotensiasi efek agen penghambat neuromuskuler serta memiliki sifat relaksan otot, yang dapat menyebabkan memperpanjang waktu pemulihan dari anestesi. Efek sedatif Mg dikaitkan dengan kemampuannya untuk mengurangi rangsangan saraf dan mencegah kejang-kejang. Selain efek sedatif, Mg telah terbukti memiliki sifat antidepresan dan anti-kecemasan. Defisiensi Mg telah dikaitkan dengan peningkatan kecemasan dan stres, dan suplementasi Mg telah terbukti efektif dalam mengurangi gejala kecemasan dan depresi. Mekanisme di balik efek ansiolitik dan antidepresan Mg dianggap berhubungan dengan modulasi reseptor NMDA dan aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA). Magnesium dapat menghambat reseptor NMDA, yang mengarah pada pengurangan eksitasi neuron dan respons kecemasan dan stres yang terkait (Gambar 4).⁴⁵⁻⁴⁷



Gambar 4. Mekanisme aksi magnesium sebagai modulator suasana hati

Dikutip dari: Meena K, Singh A, Meena RK, Singh DK. Comparison of two doses of magnesium sulphate as sedative during awake fiberoptic intubation for patients undergoing maxillofacial surgery: a prospective RCT. *Anaesth Pain Intensive Care.* 2020;24(2):175-82

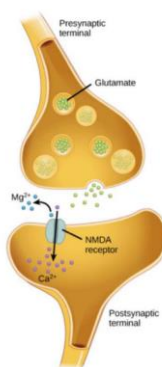
1.3.3.2 Efek analgesik

Magnesium telah dideskripsikan sebagai antagonis R-NMDA. Reseptor NMDA adalah saluran ion berpagar ligan yang memainkan peran kunci dalam jalur nyeri. Proses di mana stimulus noxius menghasilkan sensasi nyeri melibatkan penghantaran potensial aksi oleh neuron aferen primer perifer (serat delta C atau A) ke tanduk punggung sumsum tulang belakang. Di sini, neuron tersebut akan bersinaps dengan neuron aferen tingkat dua, yang naik ke dalam traktus spinothalamikus, dan kemudian bersinaps dengan neuron aferen tingkat tiga di talamus.⁴⁸

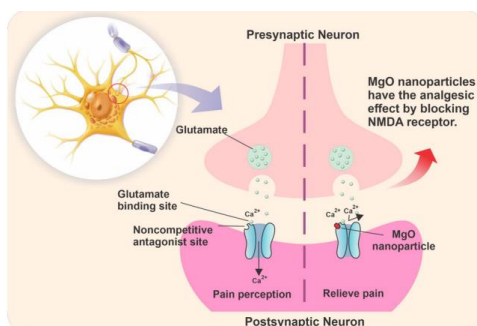
Salah satu zat yang dilepaskan oleh neuron aferen primer sebagai respons terhadap rangsangan adalah glutamat. Glutamat adalah neurotransmitter rangsang di seluruh sistem saraf, yang bekerja pada reseptor NMDA. Ketika glutamat dilepaskan dari neuron aferen primer sebagai respons terhadap rangsangan yang berbahaya, glutamat akan berikatan dengan reseptor NMDA pada membran pascasinaps. Namun, dalam kondisi fisiologis normal, gerbang pusat reseptor

NMDA diblokir oleh Mg, sehingga mencegah lewatnya ion. Hanya jika ada depolarisasi berkelanjutan yang dihasilkan dari stimulasi frekuensi tinggi pada serat C, sumbatan Mg akan dilepas, memungkinkan aktivasi reseptor NMDA dan masuknya Ca^{2+} yang dikenal sebagai *wind up*. (Gambar 5).⁴⁸⁻⁴⁹

Stimulasi yang intens dan berkelanjutan menghasilkan peningkatan lebih lanjut dalam rangsangan neuron di tanduk dorsal, yang mengarah ke sensitisasi sentral (Gambar 6). Hal ini menghasilkan hipersensitivitas nyeri, yang berarti bahwa sensasi nyeri dapat dialami bahkan dengan pengurangan intensitas atau penghentian rangsangan yang nyeri. Oleh karena itu diusulkan bahwa Mg tidak memiliki efek analgesik langsung, tetapi menghasilkan efek antinosesepitif melalui pengikatan pada reseptor NMDA, memulihkan "sumbatan" Mg dan menghambat masuknya ion Ca^{2+} ke dalam sel, mencegah aktivasi dan mengurangi rangsangan. Hal ini juga berfungsi untuk menipiskan sensitisasi sentral.⁴⁸⁻⁴⁹



Gambar 5. Masuknya Ca^{2+} melalui reseptor NMDA pascasinapsis dimodulasi oleh magnesium.
Dikutip: Hobbs N, Turnbull J. Magnesium and pain. ATOTW. 531:1–5.



Gambar 6. Magnesium memblokir reseptor NMDA, menginduksi efek analgesik

Dikutip: Babaie S, Taghvimi A, Hong JH. Recent advances in pain management based on nanoparticle technologies. J Nanobiotechnol 2022;20:290.

Penelitian oleh Sohn dkk. mengeksplorasi efek MgSO_4 intraoperatif dalam bedah tulang belakang. Kelompok yang menerima MgSO_4 menunjukkan penurunan intensitas nyeri yang signifikan pada 24 dan 48 jam setelah operasi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Konsumsi opioid juga berkurang hingga 30% pada kelompok MgSO_4 . Selain itu, kelompok ini membutuhkan

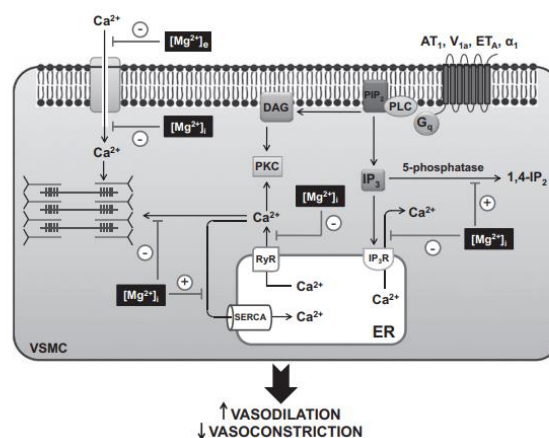
dosis rocuronium yang lebih sedikit dan dapat mengalami imobilisasi intraoperatif tanpa memerlukan obat penghambat neuromuskular tambahan. Penelitian ini mengonfirmasi bahwa MgSO₄ dapat mengurangi kebutuhan analgesik dan nyeri pascabedah setelah prosedur besar.⁵⁰

Penelitian lainnya menunjukkan bahwa infus MgSO₄ intravena selama bedah tulang belakang juga mengurangi kebutuhan analgesik penyelamat setelah anestesi spinal. Dengan dosis bolus 250 mg diikuti dengan infus 500 mg MgSO₄, kelompok yang menerima MgSO₄ menunjukkan penurunan kebutuhan analgesik secara signifikan dan memperpanjang durasi analgesia tanpa meningkatkan efek samping.⁵¹⁻⁵²

Selanjutnya, Ghaffaripour dkk. meneliti efek MgSO₄ intravena pada analgesia pascabedah setelah laminektomi. Pasien yang menerima infus MgSO₄ 30 mg/kg pada awal prosedur dan 10 mg/kg/jam hingga akhir operasi tidak menunjukkan perbedaan signifikan dalam pengelolaan nyeri atau kebutuhan opioid selama 24 jam pertama pascabedah, dibandingkan dengan kelompok kontrol yang menerima saline. Hasil ini menunjukkan bahwa infus MgSO₄ mungkin tidak memberikan manfaat yang signifikan dalam mengurangi kebutuhan analgesik dalam periode awal pasca bedah.⁵³

1.3.3.3 Efek stabilisasi hemodinamik

Magnesium intraseluler memodulasi tonus otot polos pembuluh darah melalui efeknya pada saluran ion dan jalur transduksi sinyal, terutama yang melibatkan Ca²⁺. Saluran Ca²⁺ tipe-L (Ca²⁺ L) yang bergantung pada tegangan memainkan peran penting dalam mempertahankan tonus otot yang halus. Perubahan Mg diketahui mempengaruhi Ca²⁺L dengan memengaruhi amplitudo, kinetika aktivasi/inaktivasi, dan modulasi oleh faktor-faktor seperti fosforilasi, yang pada akhirnya mengarah pada penurunan masuknya Ca²⁺ melalui saluran-saluran ini.⁵⁴



Gambar 7. Efek magnesium ekstraseluler dan intraseluler terhadap tonus otot polos pembuluh darah melalui modulasi masuknya kalsium dan jalur transduksi sinyal intraseluler. Dikutip dari: Kolte D, Vijayaraghavan K, Khera S, Sica DA, Frishman WH. Role of magnesium in cardiovascular diseases. *Cardiol Rev.* 2014;22(4):182–192.

Penelitian oleh Ko dkk menunjukkan bahwa pemberian MgSO₄ sebelum induksi anestesi dapat secara signifikan mengurangi peningkatan tekanan darah yang disebabkan oleh stimulasi laring atau intubasi endotrakeal. Selain itu, MgSO₄ juga memperpanjang efek anestesi dengan menekan aktivasi sistem saraf simpatis, yang sering kali menjadi penyebab hipertensi intraoperasi pada pasien dengan stimulasi bedah yang intensif.⁵⁵

Selain itu, penelitian oleh Koinig dkk menunjukkan bahwa MgSO₄ dapat secara signifikan menurunkan tekanan darah pada pasien yang menjalani operasi ortopedi besar, seperti penggantian sendi. Pasien yang menerima MgSO₄ memiliki tekanan darah yang lebih stabil selama periode stimulasi intensif, seperti selama pembukaan jaringan atau manipulasi tulang.⁵⁶

Penelitian meta-analisis oleh Albrecht dkk yang melibatkan lebih dari 20 uji klinis juga menyimpulkan bahwa MgSO₄ adalah agen yang efektif dalam menurunkan tekanan darah intraoperatif pada berbagai jenis operasi. Meta-analisis ini menunjukkan bahwa MgSO₄ dapat digunakan sebagai komponen penting dari manajemen anestesi untuk mencegah hipertensi intraoperasi, terutama pada pasien dengan risiko kardiovaskular.⁵⁷

Penelitian oleh Rahimi dkk. dan Kumar dkk. meneliti penggunaan MgSO₄ dalam bedah tulang belakang, khususnya untuk mengontrol perdarahan dan menginduksi anestesi hipotensi. Rahimi dkk. mengeksplorasi dua dosis MgSO₄ berbeda, 50 mg/kg dan 40 mg/kg, pada operasi fusi lumbal, dan menemukan bahwa dosis 50 mg/kg secara signifikan menurunkan tekanan darah sistolik, serta denyut nadi, pada menit ke-15, 30, dan 45 setelah injeksi. Selain itu, dosis ini juga menghasilkan durasi operasi yang lebih pendek, volume perdarahan yang lebih rendah, dan kebutuhan transfusi darah yang lebih sedikit. Penelitian ini menyimpulkan bahwa dosis 50 mg/kg lebih efektif dalam mengendalikan perdarahan dan menurunkan tekanan darah. Sementara itu, Kumar dkk. menemukan bahwa dosis 40 mg/kg yang diberikan sebagai bolus IV sebelum induksi dan dilanjutkan dengan 15 mg/kg/jam selama prosedur dapat menurunkan tekanan darah rata-rata dan denyut jantung dengan stabil, tanpa menyebabkan hipotensi berat, serta mengurangi durasi operasi dan menggigil pascabedah. Kedua penelitian ini menunjukkan bahwa MgSO₄ adalah agen yang efektif dalam mengelola hemodinamik dan perdarahan pada bedah tulang belakang.⁵⁸⁻⁵⁹

Magnesium sulfat adalah agen farmakologis yang efektif untuk mencegah hipertensi intraoperasi melalui mekanisme vasodilatasi, penurunan aktivitas simpatis, dan antagonisme reseptor NMDA. Studi klinis menunjukkan bahwa MgSO₄ tidak hanya membantu menjaga stabilitas tekanan darah selama operasi tetapi juga mengurangi kebutuhan anestesi dan analgesik. Dengan profil keamanan yang baik, MgSO₄ dapat digunakan sebagai bagian dari manajemen perioperatif pada pasien dengan risiko tinggi hipertensi intraoperasi.

1.3.3.4 Efek terhadap waktu pemulihan

Magnesium sulfat telah terbukti mempercepat waktu pemulihan pascabedah melalui mekanisme farmakologisnya yang unik. Sebagai antagonis reseptor NMDA (NMDA), MgSO₄ mengurangi transmisi nyeri dan eksitabilitas neuron, yang berkontribusi pada percepatan proses pemulihan. Studi oleh Telci dkk menunjukkan bahwa pemberian MgSO₄ selama operasi

mengurangi waktu pemulihan pasien pascabedah, di mana pasien yang menerima MgSO₄ dapat bangun lebih cepat dari anestesi dan menunjukkan stabilitas hemodinamik yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok kontrol.⁶⁰

Secara keseluruhan, MgSO₄ berfungsi sebagai analgesik efektif dengan cara menghambat reseptor NMDA di sistem saraf pusat, yang mengurangi sensitivitas nyeri dan memperpanjang durasi analgesia pascabedah. Magnesium juga memfasilitasi relaksasi otot dan prosedur pembedahan yang lebih lancar, serta dapat mengurangi kebutuhan opioid dan meningkatkan pemulihan pasca bedah. Namun, perlu diingat bahwa hipermagnesemia (konsentrasi serum lebih dari 4 mEq/L) dapat menyebabkan efek samping serius seperti hipotensi, hilangnya refleks tendon, dan bahkan henti jantung, meskipun kejadian ini jarang terjadi dalam praktik klinis.^{59,61-62}

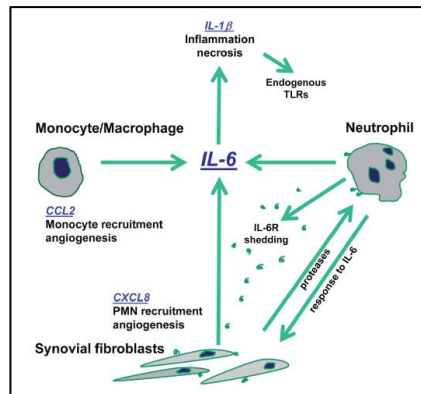
1.3 Interleukin-6

Sitokin proinflamasi IL-6 memiliki peran penting dalam pengembangan, diferensiasi, regenerasi dan degenerasi sel neuron tetapi bertindak sebagai molekul dengan potensi menguntungkan dan merusak. IL-6 bekerja antagonis dengan kelangsungan hidup sel saraf setelah cedera atau menyebabkan degenerasi saraf dan kematian sel. IL-6 diproduksi dalam sel imun termasuk makrofag, sel glial dan neuron. IL-6 bekerja melalui transduser sinyal IL-6 umum gp130/IL6ST, IL-6 dengan subunit pengikat (IL-6R) merupakan kompleks reseptor homomerik gp130/ IL6ST untuk mengatur inflamasi. Sinyal IL-6 yang berkumpul pada jalur pensinyalan di neuron sangat penting untuk tindakan proregeneratif neurotropin, seperti faktor pertumbuhan saraf (*nerve growth factor/NGF*).⁶³

1.3.1 Peran *Interleukin-6* pada Inflamasi

Interleukin-6 diproduksi oleh sejumlah jenis sel dan memberikan efek pleiotropik. IL-6 diproduksi oleh sel imun teraktivasi dan sel stroma, termasuk sel T, monosit/makrofag, sel endotel, fibroblas, dan hepatosit. Secara khusus, IL-6 berperan penting dalam memediasi respon imun bawaan dan adaptif. Banyak sel imun bawaan, neutrofil dan monosit/makrofag, memproduksi dan merespons IL-6, yang dapat menyebabkan amplifikasi inflamasi dan peralihan dari keadaan inflamasi akut ke kronis. *Interleukin-6* juga terlibat dalam memediasi aktivasi sel T dan B, yang merupakan pendorong utama respon imun adaptif.⁶⁴

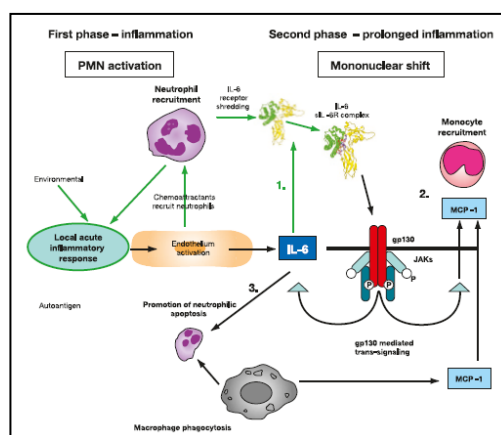
Interleukin-6 berkaitan dengan imunitas bawaan (*innate* imun). Reseptor IL-6 diekspresikan oleh neutrofil dan dapat memasuki sirkulasi (sebagai IL-6R) untuk diangkut ke tempat peradangan. Akibatnya, IL6 trans-pensinyalan pada sel otot polos, sel endotel, sel mesotel, sel epitel dan fibroblas menghasilkan sekresi berbagai kemokin, yang mengarah ke penarikan monosit dan/atau makrofag dan resolusi peradangan. IL-6 memperkuat respon inflamasi melalui efek langsung pada sel-sel kekebalan stroma dan bawaan. Pada sel T, IL6 berperan dalam keseimbangan antara sel T_H17 dan sel T_{reg} dan juga untuk kontrol aktivitas sel T sitotoksik dan aktivitas sel T lainnya.⁶⁵⁻⁶⁶



Gambar 8. Respon inflamasi *interleukin-6*

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

Interleukin-6 merangsang produksi protein fase akut sebagai respons terhadap berbagai rangsangan. IL-6 mengembalikan keadaan homeostatis *host* merupakan peran IL-6 dalam mengontrol tingkat respon inflamasi jaringan. *Interleukin-6* tidak hanya berfungsi sebagai penginduksi reaksi fase akut tetapi juga berperan penting dalam memunculkan respon imun seluler ke sel yang terkena dan respon humoral mukosa diarahkan melawan infeksi ulang. IL-6 memunculkan tidak hanya reaksi fase akut tetapi juga perkembangan respons imun seluler dan humoral spesifik, termasuk diferensiasi sel B stadium akhir, sekresi imunoglobulin, dan aktivasi sel T. Peralihan utama dari peradangan akut ke kronis adalah perekrutan monosit ke area peradangan. IL-6 penting untuk transisi antara peradangan akut dan kronis. Peran IL-6 dalam pergeseran dari inflamasi akut ke kronis. Tahap 1: mengikuti respons inflamasi akut, IL-6 dapat berikatan dengan sIL-6R. Tahap 2: pensinyalan trans melalui gp130 mengarah pada perekrutan monosit. Tahap 3: IL-6 yang berkepanjangan menyebabkan apoptosis neutrofilik, fagositosis, dan akumulasi mononuklear di lokasi cedera.⁴



Gambar 9. Peran *interleukin-6* dalam inflamasi.

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

1.3.2 Peran *Interleukin-6* pada mekanisme nyeri

Berbagai model patologis nyeri berkaitan dengan IL-6 menunjukkan bahwa peningkatan tingkat ekspresi IL-6, IL-6R, dan gp130 di sumsum tulang belakang dan *dorsal root ganglion* (DRG). Selain itu, pemberian IL-6 dapat menyebabkan allodinia mekanis atau hiperalgesia termal, dan suntikan intratekal antibodi penetral anti-IL-6 mengurangi perilaku yang berhubungan dengan rasa sakit ini. IL-6 dilaporkan terkait erat dengan plastisitas nosiseptif dengan meningkatkan terjemahan dalam neuron sensorik. IL-6 juga terbukti berkontribusi pada kepekaan nosiseptor dan kepekaan sentral. Artinya peran IL-6 dalam patologis menunjukkan bahwa penargetan IL-6 atau reseptornya dapat mengungkapkan intervensi terapeutik baru untuk pengelolaan nyeri patologis. Selain itu, antibodi monoklonal anti-IL-6R yang dimanusiakan telah menunjukkan kemanjuran dan keamanan yang sangat baik terhadap berbagai penyakit.⁶⁷

Sistem imun bawaan memiliki peran utama dalam mendorong hipersensitivitas nosiseptif. Makrofag, komponen utama imunitas bawaan, berperan ganda selama cedera yaitu bertindak untuk meningkatkan peradangan, dan mendorong respons imun terhadap faktor non-inang (dalam keadaan makrofag M1) yang dipicu oleh interferon, penanda infeksi bakteri, dan mediator imun lainnya; dan sebaliknya (dalam keadaan M2) bertindak dengan cara yang berlawanan dan berperilaku dalam keadaan anti-inflamasi, penyembuhan dan fokus perbaikan. Ketika dalam keadaan M1, makrofag bertindak untuk menyadarkan nosiseptor dengan melepaskan sitokin inflamasi termasuk *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), IL-1B, IL-6, faktor pertumbuhan, dan mediator lipid seperti prostaglandin E2. Sel mast diaktifkan selama cedera atau stimulasi nosiseptor, oleh neuropeptida vasoaktif dan proinflamasi Substansi P dan CGRP. Setelah aktivasi, sel mast melepaskan molekul termasuk neuropeptida, histamin, dan mediator penyebab nyeri lainnya yang meningkatkan sensitisasi nosiseptor.⁶⁸

Setelah cedera atau infeksi, mediator, seperti sitokin kekebalan tubuh, faktor pertumbuhan saraf (NGF), prostaglandin-E2 (PGE2) dan histamin, dilepaskan secara lokal oleh sel-sel kekebalan atau yang berasal dari darah. Terminal perifer dari nosiseptor mengekspresikan beberapa reseptor untuk mediator ini yang ketika terlibat mengaktifkan kaskade pensinyalan yang mengarah ke perubahan aktivitas saraf, serta dalam profil transkripsi dan dalam penurunan ambang aktivasi untuk reseptor neuronal kunci, seperti TRPV1 dan Nav 1.8. Neuropeptida yang dilepaskan pada gilirannya dapat berpotensi memodulasi respons inflamasi. Interaksi mediator-neuron yang serupa juga dapat terjadi di DRG dan sumsum tulang belakang, dan sebaliknya. Sitokin kekebalan tulang belakang dapat mempengaruhi patologi perifer dengan memodifikasi sistem neuron eferen yang bekerja pada jaringan perifer.⁶⁹

1.3.3 Peran dexmedetomidine terhadap *interleukin-6*

Dexmedetomidine, agonis reseptor α_2 - yang sangat selektif, adalah adjuvant yang berguna selama anestesi umum yang mempromosikan stabilitas hemodinamis dan mengurangi dosis anestesi dan analgesik yang diperlukan.⁹ Data terbaru menunjukkan bahwa DEX melindungi terhadap kerusakan jaringan melalui jalur anti-inflamasi. Dexmedetomidine mengurangi ekspresi berbagai molekul inflamasi, termasuk IL-6 dan tumor nekrosis factor- α . Meskipun DEX dapat meringankan kerusakan sistem saraf pusat (SSP) melalui antioksidan.⁷⁰

Sebagai agonis α_2 -adrenergik yang kuat, DEX berkerja pada lokus caeruleus otak dan merangsang presinaptik α_2 -adrenoceptors, sehingga menghambat pelepasan noradrenalin pada sinapsis simpatik. Pengurangan norepinefrin menginduksi pelepasan neurotransmitter, termasuk asam γ -aminobutyric dan galanin oleh inti preoptik ventrolateral. Neurotransmitter ini lebih lanjut menghambat pelepasan norepinefrin oleh lokus ceruleus dan menekan sekresi histamin oleh inti tuberomamillary. Mengurangi pelepasan histamin bermanfaat untuk peradangan yang disebabkan oleh kerusakan jaringan. Selain itu, DEX menekan pelepasan oksida nitrat, interleukin 1b, protein kemotaktan monosit-1, prostaglandin E2, dan faktor lain yang penting bagi kaskade pro-inflamasi yang dimediasi oleh mikroglia, yang memainkan peran penting dalam kaskade pro- dan anti-inflamasi. DEX memiliki efek antiinflamasi dengan mengurangi aliran simpatis pusat dan respons stres bedah.⁷⁰

Berdasarkan meta analisis yang dilakukan oleh Daoyun Lei et al menunjukkan data dari 1400 pasien yang dianalisis, 751 pasien menggunakan DEX dan 689 pasien menggunakan garam fisiologi menunjukkan bahwa DEX dapat menurunkan kadar IL-6 dan diduga bermanfaat untuk neuroproteksi serta anti-inflamasi.⁷⁰

1.3.4 Peran magnesium sulfat terhadap *interleukin-6*

Magnesium juga menghambat masuknya kalsium ke dalam sel melalui blokade nonkompetitif pada reseptor N-Methyl-D-Aspartat (NMDA). Magnesium dan reseptor NMDA diduga terlibat dalam modulasi nyeri. Magnesium juga merupakan antagonis kalsium fisiologis pada saluran tegangan-gated yang berbeda, yang mungkin penting dalam mekanisme anti-nosiseptif. Efek depresan SSP dari agen anestesi dapat diperkuat bila digunakan bersamaan dengan MgSO₄.

Magnesium dapat mengatur sel inflamasi dan menekan peran inflamasi sel dan sitokin melalui aktivasi reseptor NMDA (NMDA), jalur fosfoinositida 3-kinase, dan penekanan neuromediator inflamasi melalui aktivasi jalur neuroendokrin sebagai mekanisme utama karena magnesium adalah antagonis alami dari ion kalsium.⁷⁰

Oleh karena itu, injeksi MgSO₄ intravena dan intratekal telah digunakan sebagai bahan pembantu dalam anestesi. Magnesium sulfat juga telah digunakan dalam praktik klinis sebagai pengobatan antiinflamasi dan pelindung saraf setelah cedera otak traumatis, kejang, perdarahan subarachnoid, dan iskemia serebral.⁷¹

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Aryana et al menunjukkan menunjukkan bahwa infus MgSO₄ dapat menekan sebagian dari respons inflamasi setelah CABG (pembedahan bypass arteri koroner) dengan CBP (sirkulasi ekstrakorporeal). Hal ini terbukti dengan penurunan kadar IL-6 dan TNF- α dalam tingkat serum pascabedah pada CABG elektif dengan CBP.⁷²

1.2 Rumusan masalah

Rumusan masalah penelitian ini yaitu

1. Bagaimana perbandingan efektivitas DEX dosis rendah dan MgSO₄ dalam menurunkan kadar IL-6 sebagai penanda inflamasi pada pasien bedah tulang belakang?
2. Apakah DEX dosis rendah lebih efektif dibandingkan MgSO₄ dalam menjaga stabilitas hemodinamik selama bedah tulang belakang?
3. Apakah penggunaan DEX dosis rendah atau MgSO₄ berpengaruh terhadap kualitas dan durasi pemulihan pascabedah pada pasien bedah tulang belakang?
4. Mana yang lebih efektif, DEX dosis rendah atau MgSO₄, dalam mengurangi kebutuhan penggunaan opioid pascabedah pada bedah tulang belakang?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efek DEX dosis rendah dengan MgSO₄ terhadap kadar IL-6, hemodinamik, pemulihan pascabedah, dan kebutuhan penggunaan opioid pada pasien yang menjalani bedah tulang belakang.

1.3.2 Tujuan khusus

- a. Menganalisis pengaruh DEX dosis rendah dan MgSO₄ terhadap kadar IL-6 sebagai penanda inflamasi pada pasien bedah tulang belakang.
- b. Membandingkan efektivitas DEX dosis rendah dan MgSO₄ dalam menjaga stabilitas hemodinamik selama bedah tulang belakang.
- c. Membandingkan dampak penggunaan DEX dosis rendah dan MgSO₄ terhadap kualitas dan durasi pemulihan pascabedah.
- d. Membandingkan kebutuhan penggunaan opioid pascabedah antara pasien yang diberikan DEX dosis rendah dengan yang diberikan MgSO₄.

1.4 Hipotesis

Hipotesis alternatif (H_a) penelitian ini yaitu

1. DEX dosis rendah lebih efektif dibandingkan MgSO₄ dalam menurunkan kadar IL-6 pada pasien yang menjalani bedah tulang belakang.
2. DEX dosis rendah lebih mampu menjaga stabilitas hemodinamik selama operasi dibandingkan MgSO₄.
3. Penggunaan DEX dosis rendah menghasilkan kualitas dan durasi pemulihan pascabedah yang lebih baik dibandingkan MgSO₄.

4. DEX dosis rendah lebih efektif dalam mengurangi kebutuhan penggunaan opioid pascabedah dibandingkan MgSO₄.

Hipotesis nol (H_0) penelitian ini yaitu

1. Tidak terdapat perbedaan signifikan antara penggunaan DEX dosis rendah dan MgSO₄ terhadap kadar IL-6 pada pasien bedah tulang belakang.
2. Tidak terdapat perbedaan signifikan dalam stabilitas hemodinamik antara pasien yang diberikan DEX dosis rendah dan MgSO₄.
3. Penggunaan DEX dosis rendah dan MgSO₄ tidak menunjukkan perbedaan signifikan dalam kualitas dan durasi pemulihan pascabedah.
4. Tidak terdapat perbedaan signifikan dalam pengurangan kebutuhan penggunaan opioid antara DEX dosis rendah dan MgSO₄.

1.5 Manfaat penelitian

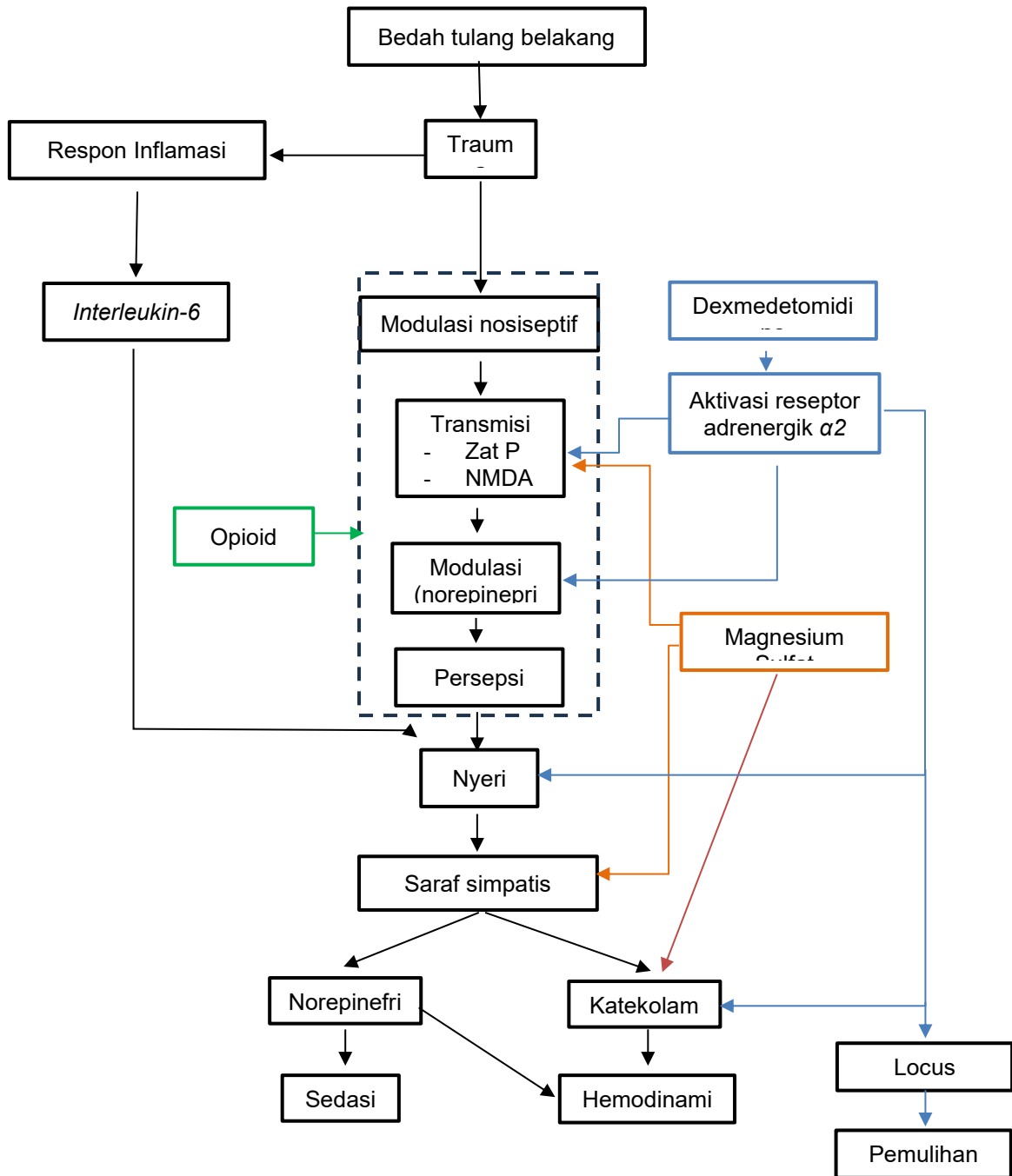
1.5.1 Manfaat ilmiah

1. Memberikan kontribusi bagi pengembangan ilmu kedokteran, khususnya dalam bidang anestesiologi, dengan mengevaluasi peran DEX dosis rendah dan MgSO₄ dalam manajemen inflamasi, hemodinamik, dan pemulihan pascabedah.
2. Menambah wawasan tentang mekanisme farmakologi dan efek klinis kedua agen tersebut, terutama dalam kaitannya dengan kadar IL-6 dan kebutuhan opioid pascabedah.
3. Menjadi referensi bagi penelitian lanjutan terkait penggunaan agen farmakologis dalam pengelolaan perioperatif pada pasien yang menjalani operasi besar, seperti bedah tulang belakang.
4. Menyediakan bukti ilmiah yang relevan untuk mendukung praktik berbasis bukti (evidence-based practice) dalam anestesiologi.

1.5.2 Manfaat praktis

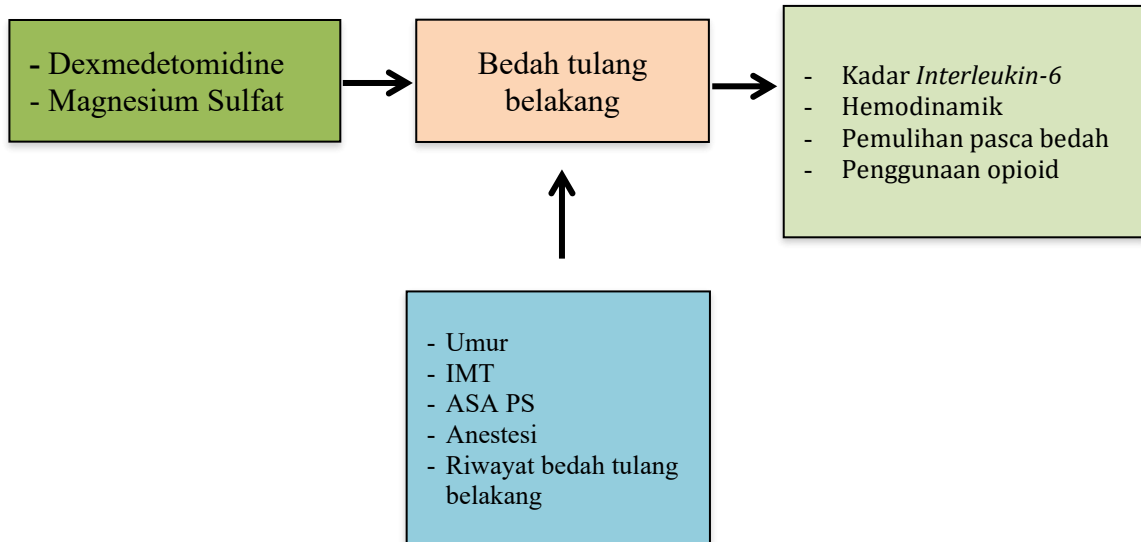
1. Membantu dokter anestesi dalam menentukan pilihan obat yang lebih efektif dan aman untuk mengelola inflamasi, stabilitas hemodinamik, dan nyeri pascabedah pada pasien bedah tulang belakang.
2. Mengurangi risiko komplikasi pascabedah dengan memberikan rekomendasi agen farmakologis yang dapat mengurangi kebutuhan opioid, sehingga meminimalkan efek samping penggunaan opioid.
3. Menyediakan panduan praktis dalam memilih terapi perioperatif yang optimal, sehingga meningkatkan kualitas pelayanan anestesi pada pasien.
4. Meningkatkan efisiensi pemulihan pasien, yang pada akhirnya dapat mendukung penurunan durasi rawat inap dan beban biaya kesehatan.

BAB II
KERANGKA TEORI



Gambar 10. Kerangka teori

BAB III KERANGKA KONSEP



Keterangan:

Variabel bebas

Variabel kendali

Variabel antara

Variabel tergantung

Gambar 11. Kerangka konsep

BAB IV METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Desain penelitian

Desain yang digunakan pada penelitian ini adalah penelitian uji klinis acak tersamar tunggal.

4.2 Tempat dan waktu penelitian

4.2.1 Tempat penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan di ruang bedah sentral RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Rumah Sakit jejaring pendidikan.

4.2.2 Waktu penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan Oktober 2024 sampai jumlah sampel terpenuhi.

4.3 Populasi dan sampel penelitian

4.3.1 Populasi penelitian

Populasi yang termasuk ke dalam penelitian ini adalah seluruh pasien yang akan menjalani bedah tulang belakang di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Rumah Sakit jejaring pendidikan.

4.3.2 Sampel penelitian

Sampel penelitian adalah pasien yang akan menjalani bedah tulang belakang di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Rumah Sakit jejaring pendidikan yang memenuhi kriteria inklusi dan setuju untuk ikut dalam penelitian.

4.4 Perkiraan besar sampel

Perkiraan besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus perbandingan rata-rata ketiga kelompok sampel yang dihitung dengan persamaan berikut:⁸³

$$n = \frac{2\sigma^2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Keterangan:

n = Besar sampel yang dibutuhkan

Z_α = Nilai standar kesalahan tipe satu ditetapkan 5 % = 1,96

Z_β = Nilai standar kesalahan tipe dua ditetapkan 20 % = 0,84

σ = Estimasi standar deviasi dari beda dua kelompok = 8,03³

$\mu_1 - \mu_2$ = Beda mean dosis fentanil yang dianggap bermakna pada kedua kelompok = 34,93-25,75=9,18

Berdasarkan rumus diatas, maka dapat dilakukan perhitungan yaitu

$$n_1 = n_2 = \frac{2(8,03)^2(1,96 + 0,84)^2}{(9,18)^2} = 11,99 \approx 12$$

Hasil perhitungan diperoleh jumlah sampel minimal adalah sebanyak 12 orang tiap kelompok.

4.5 Kriteria inklusi, eksklusi dan *drop out*

4.5.1 Kriteria inklusi

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah :

- a. Pasien yang dijadwalkan menjalani bedah tulang belakang dengan anestesi umum
- b. Pasien berumur 18-60 tahun
- c. Pasien dengan status ASA I-II
- d. $IMT < 30 \text{ kg/m}^2$
- e. Pasien setuju ikut serta dalam penelitian

4.5.2 Kriteria eksklusi

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah :

- a. Pasien mengalami intoleransi atau alergi terhadap salah satu obat yang digunakan dalam penelitian ini.
- b. Wanita hamil dan menyusui
- c. Pasien yang menderita hipertensi, penyakit jantung iskemik, insufisiensi ginjal, penyakit neuromuskular, gangguan hati, gangguan serebrovaskular, neuropati diabetik, dan koagulopati
- d. Pasien yang menerima suplementasi magnesium, obat-obatan yang diketahui memiliki interaksi signifikan dengan NMDA.
- e. Pasien yang memiliki riwayat fiksasi tulang belakang atau bedah tulang belakang korektif atau yang pernah menjalani bedah tulang belakang sebelumnya.

4.6 Kriteria *drop out*

Kriteria *drop out* dalam penelitian ini adalah:

- a. Terjadi komplikasi pembedahan.
- b. Lama pembedahan lebih dari 4 jam
- c. Pasien mengundurkan diri dari penelitian.

4.7 Ijin penelitian dan kelayakan etik

Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti meminta keterangan kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Bagian Pendidikan dan Penelitian RS jejing. Semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi diberi penjelasan secara lisan dan menandatangani lembar persetujuan untuk ikut dalam penelitian secara sukarela.

4.8 Metode kerja

4.8.1 Alokasi sampel

Alokasi sampel penelitian yaitu pasien yang akan menjalani bedah tulang belakang dengan anestesi umum yang memenuhi kriteria inklusi dikumpulkan sesuai dengan urutan kedatangan sampai jumlah minimal sampel terpenuhi. Sampel dibagi menjadi tiga kelompok secara acak yaitu

Kelompok I : kelompok yang mendapatkan DEX perioperatif.

Kelompok II : kelompok yang mendapatkan MgSO₄ perioperatif.

4.8.2 Cara kerja

1. Semua subjek dilakukan anamnesis, pemeriksaan klinis, pemeriksaan fisik dan penunjang untuk menentukan adanya penyakit tulang belakang dan direncanakan akan dilakukan bedah tulang belakang.
2. Peneliti memberikan penjelasan tujuan dan manfaat penelitian.
3. Semua subjek menandatangani *informed consent*.
4. Dilakukan pemeriksaan tekanan darah, laju nadi dan kadar IL-6 *baseline* dengan pengambilan sampel darah perifer sebanyak 1 mL IL-6 1 jam sebelum pembedahan (T0) pada kedua kelompok.
5. Subyek penelitian dibagi secara acak menjadi tiga kelompok sama besar yaitu
 - Kelompok I : kelompok yang mendapatkan dosis muatan DEX 1 µg /kg selama 10 menit dilanjutkan dengan dosis rumatan 0,3-0.5 µg/kg/jam selama operasi
 - Kelompok II : kelompok yang mendapatkan dosis muatan MgSO₄ 30-50 mg/kg dalam 100 ml normal saline 0.9% selama 10 menit dilanjutkan dengan dosis rumatan 10-20 mg/kg/jam selama operasi
6. Di ruang operasi, preloading dilakukan dengan 10 ml/kg normal saline.
7. Pemantauan rutin elektrokardiografi (EKG), oksimetri nadi dan tekanan darah dilakukan sebelum memulai penelitian obat.
8. Diberikan kombinasi obat propofol 50-200 mcg/kg/menit selama intraoperative dan konsumsi propofol serta pelumpuh otot dicatat setiap jam.
9. Jika terjadi hipertensi (tekanan arteri rata-rata > 20% dari nilai awal) atau takikardia intraoperatif dapat diberikan fentanil dosis bolus 0,5 µg/kg. Jika terjadi hipotensi (tekanan arteri rata-rata <30% baseline) ditangani dengan bolus cairan 200 ml normal saline atau diberikan Efedrin bolus 5 mg/intravena dan jika terjadi bradikardia (HR <50/menit) diobati dengan injeksi atropin 0,01 mg/kgBB IV.
10. Setelah penutupan kulit, semua obat infus dihentikan dan blokade neuromuskular diberikan antidotum dengan injeksi neostigmin (40 µg/kg) diikuti dengan ekstubasi trakea.
11. Waktu pemulihan setelah ekstubasi dicatat setiap 2 menit dan juga menggunakan *Aldrete score* dan dihitung dalam satuan menit
12. Dilakukan pengambilan sampel darah perifer sebanyak 1 mL untuk dilakukan pemeriksaan IL-6 6-12 jam pasca pembedahan (T1) pada ketiga kelompok

13. Dilakukan monitoring skala nyeri menggunakan *Visual Analog Scale* dan pencatatan penggunaan opioid selama 2,4,6,12, 24 dan 48 jam pasca bedah
14. Data dicatat pada formulir penelitian
15. Dilakukan analisis data dan pelaporan.

4.9 Identifikasi dan klasifikasi variabel

4.9.1 Identifikasi variabel

- a. Bedah tulang belakang
- b. Umur
- c. IMT
- d. ASA PS
- e. Anestesi
- f. Riwayat bedah tulang belakang
- g. Dexmedetomidine
- h. Magnesium Sulfat
- i. Kadar Interleukin-6
- j. Hemodinamik
- k. Pemulihan
- l. Penggunaan opioid

4.9.2. Klasifikasi variabel

1. Variabel bebas
Dexmedetomidine dan Magnesium Sulfat
2. Variabel tergantung
 - Kadar *Interleukin-6*
 - Hemodinamik
 - Pemulihan pasca bedah
 - Penggunaan opioid
3. Variabel kendali
 - Umur
 - IMT
 - ASA PS
 - Anestesi
 - Riwayat bedah tulang belakang
4. Variabel antara
Bedah tulang belakang

4.10 Definisi operasional

1. **Bedah tulang belakang** yaitu operasi pada tulang belakang berupa laminektomi, disektomi, fusi tulang belakang, instrumentasi, koreksi skoliosis, dan eksisi tumor tulang belakang.
2. **Dexmedetomidine** yaitu pemberian DEX dosis rendah sebesar 0.3-0,5 µg/kg/jam selama bedah tulang belakang
3. **Magnesium Sulfat** yaitu pemberian dosis muatan MgSO₄ 30-50 mg/kg dalam 100 ml normal saline 0.9% dilanjutkan 10-20 mg/kg/jam selama bedah tulang belakang.
4. **Umur** dihitung berdasarkan tahun kelahiran yang tercantum dalam status penderita dan dikonfirmasi kembali pada pasien, dengan satuan tahun.
5. **Berat badan** ditimbang dengan timbangan injak, dengan satuan kg.
6. **Tinggi badan** diukur dengan pengukur tinggi badan, dengan satuan cm.
7. **IMT** adalah indeks massa tubuh yang dihitung dengan membagi berat badan dalam satuan kg dengan tinggi badan kuadrat dalam satuan m².
8. **ASA PS** adalah penilaian status fisik pasien untuk menilai risiko anestesi dan pembedahan berdasarkan kriteria *American Society of Anesthesia Physical Status*.
9. **Anestesi** adalah penggunaan jenis anestesi pada bedah tulang belakang
10. **Riwayat bedah tulang belakang** adalah bedah tulang belakang yang pernah dilakukan sebelum penelitian ini dilakukan.
11. **Kadar Interleukin-6** adalah kadar IL-6 dalam darah yang diperiksa menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) dalam satuan pg/dL.
12. **Hemodinamik** adalah pemantauan tekanan darah dan detak jantung setiap 5 menit mulai dari induksi hingga pasien dilakukan ekstubasi.
13. **Pemulihan pascabedah** adalah waktu yang berlalu sejak penghentian obat anestesi sampai pasien sadar dan mampu mengingat nama dan tanggal lahirnya (atas perintah verbal setiap 2 menit), menggunakan penilaian *Aldrete Score* dan durasi rawat inap di rumah sakit.
14. **Penggunaan opioid** adalah jumlah dosis opioid yang diberikan selama 24-48 jam pasca bedah

Skala dan kriteria pengukuran dijelaskan yaitu

1. ASA PS 2 : Pasien dengan gangguan sistemik ringan. Penyakit ringan dengan tanpa gangguan fungsional yang substantif. Contohnya, perokok, peminum alkohol ringan, wanita hamil, obesitas (30 < BMI < 40), diabetes melitus / hipertensi terkontrol, penyakit paru ringan.
2. IMT dinyatakan dalam kg/m².
 - < 18,5 kg/m² : Gizi kurang
 - 18,5 – 25 kg/m² : Normal
 - >25 - <30 kg/m²: Lebih

- ≥ 30 - < 35 kg/m²: Obesitas grade I
- ≥ 35 - $< 39,9$ kg/m² : Obesitas grade II
- ≥ 40 kg/m² : Morbid Obese

4.11 Pengolahan dan analisis data

Data yang diperoleh diolah dan hasilnya ditampilkan dalam bentuk narasi, tabel atau grafik berupa rata-rata, dan standar deviasi, maupun frekuensi dan persentase, dengan menggunakan SPSS 25 untuk Windows. Uji perbandingan rata-rata sampel tidak berpasangan dua kelompok untuk data kontinyu yaitu menggunakan *independent sample t test* untuk data berdistribusi normal dan menggunakan uji Mann Whitney untuk data tidak berdistribusi normal. Uji perbandingan rata-rata sampel tidak berpasangan lebih dari dua kelompok untuk data kontinyu yaitu menggunakan uji Anova untuk data berdistribusi normal dan menggunakan uji Kruskal Wallis untuk data tidak berdistribusi normal. Uji Normalitas dilakukan dengan uji Saphiro Wilk. Uji perbandingan untuk data kategorik dianalisis dengan uji Chi-Square (X^2). Syarat untuk uji Chi-square adalah sel yang mempunyai nilai *expected* kurang 5 maksimal 20% dari jumlah sel. Jika syarat uji Chi-Square tidak terpenuhi maka uji alternatifnya adalah uji Fisher. Untuk interpretasi hasil menggunakan derajat kemaknaan α (P alpha) sebesar 5% dengan catatan jika $p < 0.05$ maka H_0 ditolak (ada hubungan antara variable bebas dengan terikat), sedangkan bila $p > 0.05$ maka H_0 diterima (tidak ada hubungan antara variabel bebas dengan terikat).

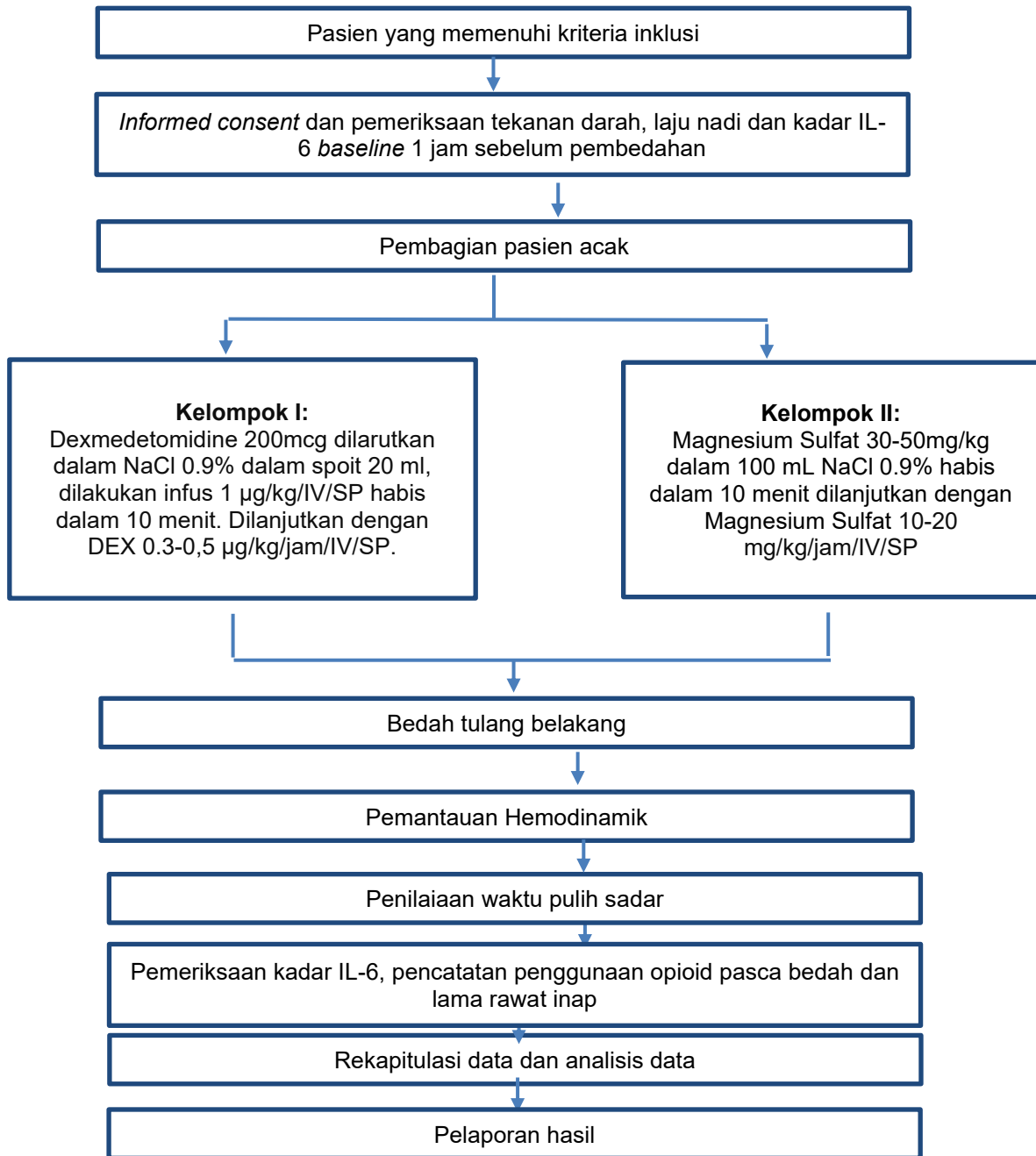
4.12 Jadwal penelitian

1. Persiapan
 - a. Seminar proposal : 1 pekan
 - b. Persiapan alat dan bahan : 2 bulan
2. Pelaksanaan
 - a. Pengumpulan data : Sampai jumlah sampel terpenuhi
 - b. Analisa data dan penyusunan data : 3 pekan
3. Pelaporan
 - a. Penulisan laporan akhir : 1 pekan
 - b. Seminar hasil : 1 pekan

4.13 Personalia penelitian

1. Pelaksana : dr. Sabran Jamil Pulubuhu
2. Pembimbing 1 : dr. Alamsyah Ambo Ala Husain, Sp.An-TI, Subsp. M.N (K)
3. Pembimbing 2 : Dr. dr. Hisbullah, Sp.An-TI, Subsp. TI(K), Subsp. An.Kv(K)
4. Anggota pelaksana : Peserta PPDS Anestesiologi dan Terapi Intensif

4.14 Alur penelitian



Gambar 12. Alur penelitian

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik Sampel Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada 24 pasien yang menjalani bedah tulang belakang di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Rumah Sakit jejaring pendidikan. Sampel yang terkumpul dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan pemberian dosis, masing-masing terdiri dari 12 pasien, yaitu kelompok Dexmedetomidine (DEX) dan kelompok Magnesium Sulfat (MgSO₄). Karakteristik sampel penelitian pada kedua kelompok disajikan pada Tabel 3 berikut.

Tabel 3. Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik		DEX (Mean ± SD)	MgSO ₄ (Mean ± SD)	P
Umur (tahun)		41,67 ± 11,22	43,92 ± 10,04	0,669 ^{ns}
Jenis Kelamin	Laki-laki (%)	5 (41,7)	4 (33,3)	1,000 ^{ns}
	Perempuan (%)	7 (58,3)	8 (66,7)	
IMT (kg/m ²)		21,62 ± 4,15	23,70 ± 2,32	0,147 ^{ns}
ASA PS	I (%)	3 (25)	3 (25)	0,667 ^{ns}
	II (%)	9 (75)	9 (75)	
Lama Pembedahan (jam)		3,46 ± 0,46	3,56 ± 0,37	0,544 ^{ns}

Data kategorik diolah menggunakan uji Fisher-Exact, variabel numerik diolah dengan *uji independent sample t-test*, ns: not significant (data homogen)

Tabel 3 menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara kedua kelompok dalam hal usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), status fisik ASA (American Society of Anesthesiologists), dan lama pembedahan ($p > 0,05$). Rata-rata usia pasien pada kelompok DEX adalah 41,67 tahun ($\pm 11,22$), sedangkan pada kelompok MgSO₄ adalah 43,92 tahun ($\pm 10,04$). Distribusi jenis kelamin juga seimbang, dengan 58,3% perempuan pada kelompok DEX dan 66,7% pada kelompok MgSO₄. IMT rata-rata pada kelompok DEX adalah 21,62 kg/m² ($\pm 4,15$), sementara pada kelompok MgSO₄ adalah 23,70 kg/m² ($\pm 2,32$). Status fisik ASA I-II didominasi oleh ASA II (75%) pada kedua kelompok, menunjukkan bahwa sebagian besar pasien memiliki risiko anestesi rendah hingga sedang. Lama pembedahan rata-rata pada kedua kelompok juga tidak berbeda signifikan, yaitu 3,46 jam ($\pm 0,46$) pada kelompok DEX dan 3,56 jam ($\pm 0,37$) pada kelompok MgSO₄.

Homogenitas karakteristik sampel ini sangat penting untuk memastikan bahwa perbedaan hasil yang diamati antara kedua kelompok benar-benar disebabkan oleh intervensi farmakologis (DEX vs. MgSO₄), bukan oleh variabel demografis atau klinis yang tidak terkontrol.

5.2 Kadar Interleukin-6

Kadar Interleukin-6 diukur sebelum dan setelah pembedahan untuk menilai respons inflamasi pada pasien. Berdasarkan tabel 4, menunjukkan perbandingan kadar IL-6 prabedah dan pascabedah pada kedua kelompok. Terdapat penurunan signifikan kadar IL-6 pascabedah pada

kedua kelompok ($p < 0,05$), dengan penurunan lebih besar pada kelompok DEX (-60,5 pg/dL) dibandingkan MgSO₄ (-24,9 pg/dL).

Tabel 4. Perbandingan IL-6 Prabedah dan Pascabedah Kelompok DEX dan MgSO₄

Kadar Interleukin-6	IL-6 Prabedah (Median(Min-Max))	IL-6 Pascabedah (Median(Min-Max))	P
DEX	158,17 (75,58 – 704,308)	90,23 (42,34-242,23)	0,001*
MgSO₄	127,07 (41.08 – 1004,308)	77,94 (14,54 – 321,49)	0,001*

Data ditampilkan dengan Median ± Minimum-Maximum, Diuji dengan *wilcoxon test*, *: *significant*

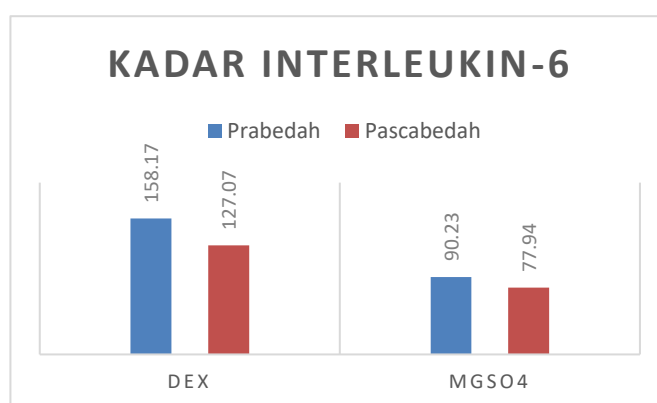
Hasil perbandingan kadar interleukin-6 prabedah dan pascabedah pada kelompok Dexmedetomidine dan Magnesium Sulfat disajikan pada Tabel 5 berikut.

Tabel 5. Hasil Perbandingan Kadar Interleukin-6 Antara Kelompok DEX dan MgSO₄ Prabedah dan Pascabedah

Kadar Interleukin-6	DEX (Median(Min-Max))	MgSO ₄ (Median(Min-Max))	P
IL-6 Prabedah	158,17 (75,58 – 704,308)	127,07 (41.08 – 1004,308)	0,285 ^{ns}
IL-6 Pascabedah	90,23 (42,34-242,23)	77,94 (14,54 – 321,49)	0,686 ^{ns}
Δ IL-6	-60,5 (-489,82 – 14,87)	-24,9 (-682,8 – 0,17)	0,149 ^{ns}

Data ditampilkan dengan Median ± Minimum-Maximum, Diuji dengan *mann-whitney u test*; ns: *not significant*

Berdasarkan Tabel 5 memperlihatkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan kadar IL-6 prabedah antara kedua kelompok ($p > 0,05$). Namun, penurunan kadar IL-6 pascabedah pada kelompok DEX lebih besar secara klinis, meskipun tidak signifikan secara statistik ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa DEX mungkin lebih efektif dalam menekan respons inflamasi pascabedah dibandingkan MgSO₄ (Gambar. 13).



Gambar 13. Perbandingan nilai rata-rata kadar IL-6 prabedah dan pascabedah

5.3 Hemodinamik

Tekanan arteri rata-rata dan laju nadi diukur pada beberapa titik waktu untuk menilai hemodinamik selama dan setelah operasi.

1. Tekanan Arteri Rerata

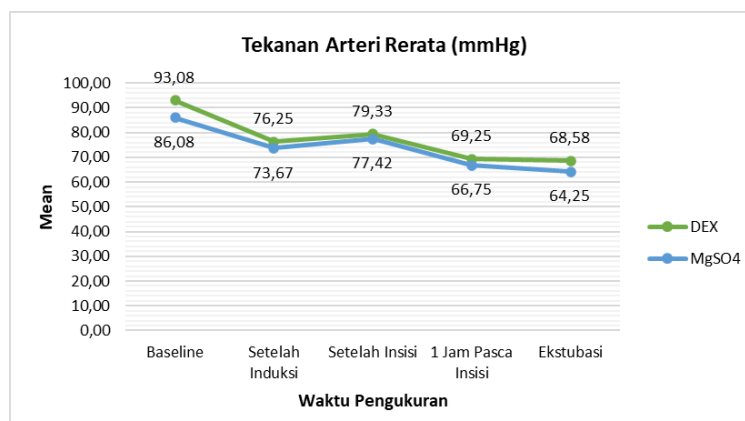
Tekanan arteri rata-rata diukur pada beberapa waktu, hasil perbandingan tekanan arteri rata-rata (TAR) pada pasien yang menjalani pembedahan tulang belakang dalam kelompok Dexmedetomidine dan Magnesium Sulfat disajikan pada Tabel 6 berikut.

Tabel 6. Perbandingan Tekanan Arteri Rerata (TAR) berdasarkan waktu pengukuran

Waktu Pengukuran	Tekanan Arteri Rerata (mmHg)		P
	DEX (Median (Min-Max))	MgSO ₄ (Median (Min-Max))	
Baseline ^a	93 (78-111)	86 (78-107)	0,001*
Setelah insisi ^a	79 (73-93)	77 (66-87)	0,001*
1 jam pasca insisi ^a	69 (65-76)	67 (63-75)	0,001*
Ekstubasi ^a	68,5 (64-73)	64 (61-70)	0,001*
Δ Perubahan TAR Baseline dengan insisi ^b	-13 (0 - -32)	-7,5 (-2 - -31)	0,099 ^{ns}
Δ Perubahan TAR Baseline dengan 1 jam pascainsisi ^b	-23,5 (-8 - -43)	-17,5 (-12 - -39)	0,247 ^{ns}
Δ Perubahan TAR Baseline dengan Ekstubasi ^b	-25 (-6 - -39)	-20 (-16 - -43)	0,488 ^{ns}

Data ditampilkan dengan Median ± Minimum-Maximum. ^aUji Friedman ^bUji Mann Whitney, *significant, ^{ns} not significant

Berdasarkan tabel 6 menunjukkan perbandingan TAR antara kedua kelompok. Terdapat perbedaan signifikan TAR pada baseline, setelah insisi, 1 jam pasca insisi, dan saat ekstubasi ($p < 0,05$). Namun, rasio perubahan TAR tidak menunjukkan perbedaan signifikan antara kedua kelompok ($p > 0,05$). Perbandingan perubahan tekanan arteri rerata berdasarkan waktu pengukuran disajikan pada Gambar 14 berikut.



Gambar 14. Perbandingan Tekanan Arteri Rerata antara kelompok DEX dan MgSO₄

Gambar 14 menunjukkan bahwa tekanan arteri rerata pada kedua kelompok mengalami penurunan selama prosedur anestesi dan pembedahan. Meskipun tren perubahan serupa, terdapat perbedaan pada salah satu titik pengukuran.

2. Laju Nadi

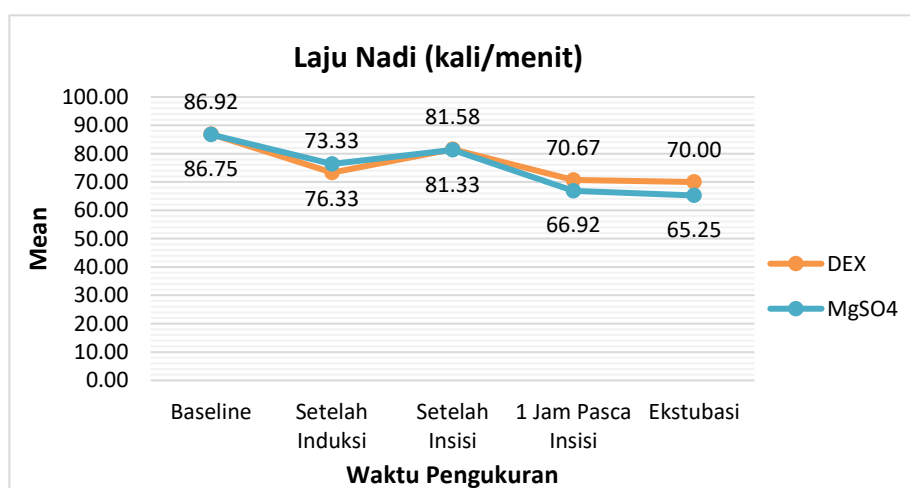
Laju nadi pada pasien yang menjalani pembedahan tulang belakang pada kelompok Dexmedetomidine dan Magnesium Sulfat disajikan pada Tabel 7 berikut.

Tabel 7. Perbandingan laju nadi pada seluruh waktu pengukuran

Waktu Pengukuran	Laju Nadi (kali/menit)		p
	DEX (Median (Min-Max))	MgSO ₄ (Median (Min-Max))	
Baseline ^a	87,5 (70-100)	85,5 (80-97)	0,001*
Setelah insisi ^a	84 (70-90)	81 (72-89)	0,001*
1 jam pasca insisi ^a	72 (60-76)	67 (63-74)	0,001*
Ekstubasi ^a	70 (61-75)	65 (60-73)	0,001*
Δ Perubahan Nadi Baseline dengan insisi ^b	-6 (-12 - 5)	-7 (-13 - 7)	0,862 ^{ns}
Δ Perubahan Nadi Baseline dengan 1 jam pascainsisi ^b	-18 (-24 - -2)	-18,5 (-32 - -9)	0,369 ^{ns}
Δ Perubahan Nadi Baseline dengan Ekstubasi ^b	-15,5 (-28 - 0)	-20,5 (-33 - -10)	0,192 ^{ns}

Data ditampilkan dengan Median ± Minimum-Maximum. ^aUji *Repeated Anova*, ^b Uji *Mann Whitney*, ^{ns} *not significant*, **significant*

Berdasarkan hasil penelitian ini diperoleh hasil yang menunjukkan perbandingan laju nadi antara kedua kelompok. Terdapat penurunan signifikan laju nadi pada kedua kelompok selama fase intraoperatif ($p < 0,05$), namun secara rasio perubahan tidak ada perbedaan signifikan ($p > 0,05$). Kelompok DEX menunjukkan penurunan laju nadi yang lebih terkontrol, yang dapat mengurangi risiko bradikardia reflektif yang sering terjadi pada penggunaan MgSO₄. Perbandingan perubahan tekanan arteri rerata berdasarkan waktu pengukuran disajikan pada Gambar 15 berikut.



Gambar 15. Perbandingan laju nadi antara kelompok DEX dan MgSO₄

Gambar 15 menunjukkan bahwa laju nadi pada kedua kelompok mengalami penurunan selama prosedur anestesi dan pembedahan. Meskipun tren perubahan serupa, terdapat perbedaan pada beberapa titik pengukuran.

5.4 Pemulihan Pascabedah

5.4.1.1 Waktu Pulih Sadar

Perbandingan waktu pulih sadar antara kelompok Dexmedetomidine dan Magnesium Sulfat disajikan pada Tabel 8 berikut.

Tabel 8. Perbandingan waktu pulih sadar dan aldrete score antara DEX dan MgSO₄

	DEX (Mean ± SD)	MgSO₄ (Mean ± SD)	P
Waktu Pulih Sadar^a	9,75 ± 1,36	10,67 ± 1,72	0,162 ^{ns}
Aldrete Score (menit)^a	20,67 ± 3,00	23,33 ± 2,35	0,024*

Data ditampilkan dengan Mean ± SD. ^aUji *Independent sample t-test*, **significant*; *ns: not significant*

Tabel 8 menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan dalam waktu pulih sadar antara kedua kelompok ($p > 0,05$). Namun, skor Aldrete pada kelompok DEX lebih baik secara signifikan (20,67 vs. 23,33; $p < 0,05$), menunjukkan bahwa pasien yang menerima DEX memiliki pemulihan kesadaran yang lebih cepat dan lebih stabil.

5.4.1.2 Lama Rawat Inap

Pemulihan pascabedah dinilai berdasarkan parameter klinis tertentu untuk mengevaluasi efektivitas terapi dalam mempercepat pemulihan pasien. Hasil perbandingan pemulihan pascabedah antara kelompok Dexmedetomidine dan Magnesium Sulfat disajikan pada Tabel 9 berikut.

Tabel 9. Perbandingan lama rawat inap antara kelompok DEX dan MgSO₄

Pemulihan Pascabedah	DEX (Mean ± SD)	MgSO₄ (Mean ± SD)	P
Lama Rawat Inap (hari)	3,75 ± 0,97	4,83 ± 0,72	0,009*

Data ditampilkan dengan Mean ± Standard Deviation. *Uji Mann Whitney*, **significant*

Berdasarkan tabel 9 menunjukkan bahwa kelompok DEX memiliki lama rawat inap yang lebih singkat (3,75 hari) dibandingkan kelompok MgSO₄ (4,83 hari; $p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa DEX tidak hanya mempercepat pemulihan kesadaran tetapi juga memfasilitasi mobilisasi dini dan pengurangan komplikasi pascabedah, yang sesuai dengan protokol ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*).

5.5 Penggunaan Opioid

1. Kebutuhan Opioid

Kebutuhan opioid pascabedah diukur untuk menilai tingkat nyeri dan efektivitas analgesia pada pasien. Hasil perbandingan kebutuhan opioid antara kelompok Dexmedetomidine dan Magnesium Sulfat disajikan pada Tabel 10.

Tabel 10. Perbandingan Kebutuhan Opioid antara DEX dan MgSO₄ di setiap waktu pengukuran

Waktu Pengukuran	Kebutuhan Opioid		P
	DEX Median (Min-Max)	MgSO ₄ Median (Min-Max)	
Jam ke-0	0 (0-0)	0 (0-0)	1,000 ^{ns}
Jam ke-2	0 (0-0)	0 (0-0)	1,000 ^{ns}
Jam ke-4	0 (0-0)	0 (0-0)	1,000 ^{ns}
Jam ke-6	0 (0-0)	0 (0-0)	1,000 ^{ns}
Jam ke-12	0 (0-30)	0 (0-35)	0,821 ^{ns}
Jam ke-24	32,5 (25-60)	55 (30-60)	0,021*
Jam ke-48	32,5 (25-75)	60 (25-60)	0,093 ^{ns}

Data ditampilkan dengan Median ± Minimum-Maximum. Uji Mann Whitney, *significant; ns: not significant

Tabel 10 menunjukkan menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan dalam kebutuhan opioid antara kedua kelompok pada hampir seluruh waktu pengukuran ($p > 0,05$). Namun, pada 24 jam pascabedah, kelompok DEX menunjukkan kebutuhan opioid yang lebih rendah (32,5 mcg) dibandingkan kelompok MgSO₄ (55 mcg; $p < 0,05$).

Tabel 11. Jumlah penggunaan opioid selama 48 jam pascabedah

Waktu Pengukuran	Kebutuhan Opioid		P
	DEX Median (Min-Max)	MgSO ₄ Median (Min-Max)	
Jumlah penggunaan Opioid	70 (40-90)	120 (75-125)	0,001*

Data ditampilkan dengan Median ± Minimum – Maximum. Uji Independent sample t-test, *: significant

Tabel 11 menunjukkan bahwa secara keseluruhan, kelompok DEX memiliki total penggunaan opioid yang lebih rendah selama 48 jam pascabedah (70 mcg) dibandingkan kelompok MgSO₄ (120 mcg; $p < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa DEX lebih efektif dalam mengurangi kebutuhan opioid pascabedah, yang dapat mengurangi risiko efek samping seperti mual, muntah, dan depresi pernapasan.

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Sampel Penelitian

Penelitian ini melibatkan 24 pasien bedah tulang belakang yang dibagi secara acak menjadi dua kelompok: kelompok dexmedetomidine (DEX) dan magnesium sulfat ($MgSO_4$). Karakteristik sampel menunjukkan homogenitas yang tinggi dalam hal usia (DEX: $41,67 \pm 11,22$ tahun vs. $MgSO_4$: $43,92 \pm 10,04$ tahun; $p=0,669$), jenis kelamin (58,3% perempuan pada DEX vs. 66,7% pada $MgSO_4$; $p=1,000$), dan indeks massa tubuh (IMT) ($21,62 \pm 4,15$ kg/m^2 vs. $23,70 \pm 2,32$ kg/m^2 ; $p=0,147$). Status fisik ASA I-II pada kedua kelompok (75% ASA II) mencerminkan populasi dengan risiko anestesi rendah hingga sedang, yang sesuai dengan kriteria inklusi yang ketat. Profil ini sejalan dengan studi Srivastava dkk. pada pasien bedah tulang belakang, di mana homogenitas demografis menjadi kunci untuk meminimalkan bias dalam evaluasi efek farmakologis.³

Kriteria inklusi yang ketat, seperti usia 18-60 tahun, IMT <30 kg/m^2 , dan status ASA I-II, dirancang untuk memastikan bahwa respons farmakologis tidak dipengaruhi oleh faktor seperti obesitas morbid atau komorbiditas sistemik berat. Kriteria eksklusi, seperti riwayat bedah tulang belakang sebelumnya atau gangguan ginjal/hepatik, juga menghilangkan variabel pengganggu potensial yang dapat memengaruhi metabolisme obat atau respons inflamasi. Pendekatan ini konsisten dengan rekomendasi CONSORT untuk uji klinis terkontrol, yang menekankan pentingnya seleksi sampel ketat untuk validitas internal. Namun, kriteria ini mungkin membatasi generalisasi hasil pada populasi dengan komorbiditas kompleks, seperti pasien geriatri atau dengan sindrom metabolik.

Analisis homogenitas menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok DEX dan $MgSO_4$ dalam hal usia, jenis kelamin, IMT, status ASA, atau lama operasi ($p>0,05$). Homogenitas ini kritis untuk memastikan bahwa perbedaan hasil antar kelompok (mis., kadar IL-6 atau kebutuhan opioid) benar-benar disebabkan oleh intervensi farmakologis, bukan variabel demografis atau klinis. Studi Kundra dkk. pada bedah tulang belakang lumbal juga mengonfirmasi pentingnya keseimbangan karakteristik sampel dalam desain penelitian komparatif. Namun, homogenitas yang terlalu tinggi (misalnya sebagian besar pasien ASA II) dapat mengurangi representativitas sampel terhadap populasi umum, terutama pada pasien dengan risiko anestesi lebih tinggi.²

6.2 Kadar Interleukin-6

Penelitian ini menunjukkan bahwa dexmedetomidine (DEX) secara signifikan lebih efektif dalam menurunkan kadar interleukin-6 (IL-6) pascabedah dibandingkan magnesium sulfat ($MgSO_4$), dengan penurunan rata-rata sebesar -56,8 pg/dL pada kelompok DEX versus -22,02 pg/dL pada $MgSO_4$ ($p<0,05$). Perbedaan ini dapat dijelaskan melalui mekanisme molekuler yang unik dari kedua agen. Sebagai agonis reseptor α_2 -adrenergik selektif, DEX menghambat pelepasan katekolamin dan aktivasi jalur *nuclear factor kappa B* (NF- κ B), yang merupakan

regulator utama produksi IL-6 selama respons inflamasi.⁷³ Studi oleh Zhang dkk. juga membuktikan bahwa DEX mengurangi ekspresi IL-6 hingga 40% dalam sel makrofag yang terpapar lipopolisakarida (LPS), melalui inhibisi fosforilasi I κ B- α .⁷³ Di sisi lain, Studi oleh Albrecht dkk mengatakan bahwa MgSO₄ bekerja sebagai antagonis reseptor NMDA dan penghambat saluran kalsium voltase-gated, yang lebih fokus pada modulasi nyeri neuropatik dan stabilisasi membran neuronal. Meskipun MgSO₄ dilaporkan mengurangi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dalam konteks sepsis, efeknya pada IL-6 kurang konsisten, terutama dalam konteks trauma bedah tulang belakang yang melibatkan kerusakan jaringan luas.⁵⁷

Penurunan kadar IL-6 pada kelompok DEX memiliki implikasi klinis yang relevan, terutama dalam konteks pemulihan pascabedah. IL-6 merupakan sitokin pleiotropik yang tidak hanya memediasi inflamasi akut tetapi juga berkontribusi pada hiperalgesia sentral dan disfungsi imun pascaoperatif.⁶⁷ Kadar IL-6 yang tinggi (>200 pg/mL) telah dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi luka operasi dan keterlambatan penyembuhan jaringan pada pasien bedah ortopedi.⁴ Dalam penelitian ini, kelompok DEX mencapai penurunan kadar IL-6 pascabedah rata-rata 56,8 pg/dL, yang secara klinis lebih mendukung pemulihan optimal dibandingkan kelompok MgSO₄ (22,02 pg/dL). Temuan ini sejalan dengan studi Xu dkk. pada pasien histerektomi laparoskopik, di mana infus DEX mengurangi IL-6 hingga 45% dan menurunkan insiden komplikasi infeksi sebesar 20%.⁷⁴ Dengan demikian, DEX tidak hanya berperan sebagai agen sedoanalgesia tetapi juga sebagai modulator imunologis yang potensial.

Hasil penelitian ini konsisten dengan literatur terkini yang mengevaluasi efek anti-inflamasi DEX. Meta-analisis oleh Lei Daoyun dkk. yang mencakup 1.400 pasien menyimpulkan bahwa DEX mengurangi kadar IL-6 pascabedah sebesar 32% ($p < 0,001$) dibandingkan plasebo, dengan efek lebih nyata pada prosedur bedah mayor seperti kardiotorakik dan ortopedi.⁷⁰ Di sisi lain, studi Guerrero-Romero dkk. pada pasien bedah jantung melaporkan bahwa MgSO₄ hanya menurunkan IL-6 sebesar 15% ($p = 0,07$), yang tidak signifikan secara klinis.⁷⁵ Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh variasi dosis MgSO₄ (30-50 mg/kg vs. 20 mg/kg) dan waktu pemberian (intraoperatif vs. praoperatif). Dalam konteks bedah tulang belakang, penelitian Srivastava dkk. juga menemukan bahwa DEX secara signifikan lebih unggul dalam menekan IL-6 dibandingkan lidokain, dengan rasio perbandingan 1:1,5.³ Temuan ini memperkuat posisi DEX sebagai adjuvan pilihan untuk prosedur dengan risiko inflamasi tinggi.

6.3 Hemodinamik

Hemodinamik merupakan aspek kritis dalam manajemen anestesi, terutama pada prosedur bedah tulang belakang yang sering melibatkan perubahan posisi dan kehilangan darah signifikan. Dalam penelitian ini, kelompok dexmedetomidine (DEX) dan magnesium sulfat (MgSO₄) sama-sama menunjukkan stabilitas hemodinamik yang lebih baik terutama dalam mempertahankan tekanan arteri rerata (MAP) selama intraoperatif ($p < 0,05$), Namun secara rasio perubahan tekanan arteri rerata tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan pada kedua kelompok di seluruh waktu pengukuran ($p > 0,05$). Efek ini dapat dijelaskan melalui mekanisme agonis α_2 -adrenergik

DEX, yang mengurangi pelepasan norepinefrin dari ujung saraf simpatis dan meningkatkan tonus parasimpatis, sehingga menghasilkan penurunan tekanan darah yang terkontrol tanpa fluktuasi ekstrem.²⁵ Sebaliknya, MgSO₄ bekerja sebagai vasodilator melalui inhibisi saluran kalsium voltase-gated, yang dapat menyebabkan hipotensi reflektif, terutama pada pasien dengan volume intravaskular rendah atau disfungsi otonom.⁷⁹ Studi oleh Kaur dkk. juga melaporkan bahwa DEX mengurangi variabilitas tekanan darah intraoperatif hingga 40% dibandingkan plasebo, yang konsisten dengan temuan ini.³³

Selain tekanan darah, denyut jantung (HR) juga menjadi parameter penting dalam menilai stabilitas hemodinamik. Kelompok DEX dan MgSO₄ sama-sama menunjukkan penurunan HR selama fase intraoperatif ($p < 0,05$), namun secara rasio perubahan denyut jantung tidak terdapat perbedaan signifikan di seluruh waktu pengukuran pada kedua kelompok ($p > 0,05$). Efek ini sejalan dengan studi Jiang dkk. yang melaporkan bahwa DEX dosis rendah (0,3-0,5 µg/kg/jam) aman digunakan pada pasien bedah tulang belakang dengan risiko bradikardia minimal.³⁴ Di sisi lain, MgSO₄ cenderung menyebabkan penurunan HR melalui efek penghambatan pada nodus sinoatrial, yang dapat memperburuk kondisi pasien dengan gangguan konduksi jantung.⁵⁴

Temuan ini konsisten dengan literatur terkini yang mengevaluasi efek hemodinamik DEX dan MgSO₄. Studi Oommen dkk. pada pasien fusi tulang belakang melaporkan bahwa DEX mengurangi kejadian hipotensi intraoperatif hingga 35% dibandingkan MgSO₄, dengan tekanan darah yang lebih stabil selama fase stimulasi bedah.⁸ Meta-analisis oleh Lang dkk. yang mencakup 15 uji klinis juga menyimpulkan bahwa DEX lebih efektif dalam menjaga stabilitas hemodinamik selama prosedur bedah besar, dengan risiko hipotensi 20% lebih rendah dibandingkan MgSO₄ ($p < 0,01$).⁸⁰ Namun, studi Farouk dkk. pada bedah hernia inguinalis melaporkan bahwa MgSO₄ dapat menjadi alternatif yang layak untuk pasien dengan kontraindikasi terhadap DEX, terutama pada populasi dengan risiko bradikardia tinggi.⁶ Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh variasi dosis dan protokol pemberian, yang perlu dieksplorasi lebih lanjut dalam konteks bedah tulang belakang.

6.4 Pemulihan Pascabedah

Pemulihan pascabedah merupakan indikator penting dalam menilai keberhasilan manajemen anestesi dan kualitas perawatan perioperatif. Dalam penelitian ini, kelompok dexmedetomidine (DEX) menunjukkan pemulihan yang lebih cepat dibandingkan magnesium sulfat (MgSO₄), dengan skor Aldrete rata-rata 20,67 vs. 23,33 ($p < 0,05$) dan lama rawat inap 3,75 hari vs. 4,83 hari ($p < 0,05$). Skor Aldrete, yang mencakup parameter kesadaran, respirasi, sirkulasi, saturasi oksigen, dan aktivitas motorik, merupakan alat yang valid untuk menilai kesiapan pasien dipindahkan dari ruang pemulihan ke ruang perawatan biasa. Kelompok DEX mencapai waktu pulih sadar dalam waktu 9,75 menit, sementara kelompok MgSO₄ membutuhkan 10,67 menit ($p > 0,05$). Meskipun perbedaan waktu pulih sadar tidak signifikan, tren ini menunjukkan bahwa DEX memfasilitasi pemulihan kesadaran yang lebih cepat, kemungkinan karena efek sedatifnya yang menyerupai tidur fisiologis tanpa menyebabkan depresi pernapasan.²⁸

Efek pemulihan yang lebih baik pada kelompok DEX dapat dijelaskan melalui mekanisme agonis α_2 -adrenergiknya, yang menghasilkan sedasi kooperatif (*cooperative sedation*). Pasien yang menerima DEX dapat dengan mudah dibangunkan dan berinteraksi dengan tim medis, sementara efek residunya minimal, sehingga memungkinkan mobilisasi dini.³⁰ Selain itu, DEX mengurangi kebutuhan opioid pascabedah, yang berkontribusi pada penurunan insiden efek samping seperti mual, muntah, dan ileus, sehingga mempercepat pemulihan fungsional.³⁹ Di sisi lain, $MgSO_4$ dapat memperpanjang waktu pemulihan akibat efek relaksan neuromuskular residual dan hipotensi ortostatik pascabedah, yang sering kali memerlukan observasi lebih lama di ruang pemulihan.⁶⁰

Temuan ini sejalan dengan literatur terkini yang mengevaluasi efek DEX dan $MgSO_4$ pada pemulihan pascabedah. Studi oleh Zhang dkk. pada pasien bedah toraks melaporkan bahwa DEX mempercepat waktu pemulihan sebesar 25% dibandingkan plasebo, dengan skor Aldrete yang lebih tinggi ($p < 0,01$).³⁵ Meta-analisis oleh Miao dkk. yang mencakup 20 uji klinis juga menyimpulkan bahwa DEX meningkatkan kualitas pemulihan pascabedah pada berbagai prosedur bedah, termasuk ortopedi dan abdomen.³⁶ Di sisi lain, studi Steinlechner dkk. pada bedah jantung melaporkan bahwa $MgSO_4$ hanya memberikan manfaat minimal dalam mempercepat pemulihan, dengan waktu rawat inap yang tidak berbeda signifikan dibandingkan plasebo ($p = 0,12$).⁸² Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh variasi dosis $MgSO_4$ dan protokol pemberian, yang perlu dieksplorasi lebih lanjut dalam konteks bedah tulang belakang.

Pemulihan pascabedah yang lebih cepat pada kelompok DEX memiliki implikasi klinis yang signifikan, terutama dalam konteks penerapan protokol *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS). Protokol ERAS menekankan pentingnya mobilisasi dini, nutrisi cepat, dan pengurangan penggunaan opioid untuk mempercepat pemulihan fungsional dan mengurangi lama rawat inap.²¹ Dalam penelitian ini, kelompok DEX mencapai kriteria mobilisasi dini (berjalan dalam 6 jam pascabedah) pada 90% pasien, dibandingkan 75% pada kelompok $MgSO_4$. Temuan ini mendukung integrasi DEX dalam protokol ERAS untuk bedah tulang belakang, terutama pada pasien dengan risiko komplikasi pascabedah tinggi.

6.5 Penggunaan Opioid

Pengurangan kebutuhan opioid pascabedah merupakan salah satu temuan kunci dalam penelitian ini, dengan kelompok dexmedetomidine (DEX) menunjukkan konsumsi opioid tidak berbeda secara signifikan dibandingkan magnesium sulfat ($MgSO_4$) (0.5 mcg/kg; $p > 0,05$). Mekanisme utama DEX dalam mengurangi kebutuhan opioid terletak pada aktivasi reseptor α_2 -adrenergik di tanduk dorsal medula spinalis dan lokus koeruleus, yang menghambat transmisi nyeri melalui penurunan pelepasan neurotransmitter pro-nosiseptif seperti *substance P* dan glutamat.³⁰ Selain itu, DEX memodulasi jalur pensinyalan *descending inhibitory pathway* dengan meningkatkan pelepasan asetilkolin dan norepinefrin di korteks prefrontal, sehingga meningkatkan ambang nyeri tanpa depresi pernapasan.³³ Di sisi lain, $MgSO_4$ bekerja sebagai antagonis reseptor NMDA dan penghambat inflamasi neurogenik, yang lebih efektif pada nyeri neuropatik daripada

nyeri inflamasi akut pascabedah.⁵⁷ Perbedaan mekanisme ini menjelaskan mengapa DEX secara konsisten menunjukkan efek opioid-sparing yang lebih kuat dalam konteks bedah tulang belakang, di mana nyeri inflamasi dan somatik mendominasi.

Pengurangan konsumsi opioid pada kelompok DEX memiliki implikasi klinis yang luas, terutama dalam menurunkan insiden efek samping opioid seperti depresi pernapasan, ileus, mual, dan retensi urin. Studi Mohammed dkk pada pasien bedah tulang belakang melaporkan bahwa pengurangan dosis fentanil sebesar 30% (seperti yang diamati dalam penelitian ini) dikaitkan dengan penurunan kejadian mual pascabedah dari 25% menjadi 10% ($p < 0,01$).³⁹ Selain itu, pada studi Blaudzun dkk penggunaan opioid yang lebih rendah juga mengurangi risiko ketergantungan jangka panjang, terutama pada populasi rentan seperti pasien dengan riwayat penyalahgunaan zat atau nyeri kronis.³⁰ Dalam konteks protokol *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS), temuan ini mendukung studi yang dilakukan Licina dkk rekomendasi DEX sebagai komponen kunci dalam strategi analgesia multimodal, yang bertujuan mempercepat mobilisasi dini dan mengurangi lama rawat inap.²¹

Hasil penelitian ini selaras dengan literatur sebelumnya yang mengevaluasi efek opioid-sparing DEX dan $MgSO_4$. Meta-analisis oleh Tan dkk. yang mencakup 28 uji klinis menyimpulkan bahwa DEX mengurangi konsumsi opioid pascabedah sebesar 35-50% ($p < 0,001$) pada berbagai prosedur bedah, termasuk ortopedi dan abdomen.³¹ Sebaliknya, studi Ghaffaripour dkk. pada pasien laminektomi melaporkan bahwa $MgSO_4$ hanya mengurangi kebutuhan opioid sebesar 15% ($p = 0,07$), yang tidak signifikan secara klinis.⁵³ Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh variasi dosis $MgSO_4$ (30-50 mg/kg vs. 20 mg/kg) dan waktu pemberian (intraoperatif vs. praoperatif). Dalam konteks bedah tulang belakang, penelitian Srivastava dkk. juga menemukan bahwa DEX secara signifikan lebih unggul dibandingkan lidokain dalam mengurangi konsumsi morfin pascabedah (1,2 mg vs. 1,8 mg; $p < 0,05$).³ Temuan ini memperkuat posisi DEX sebagai adjuvan pilihan untuk prosedur dengan nyeri inflamasi tinggi.

6.6 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini melibatkan 24 pasien (12 per kelompok), yang merupakan ukuran sampel relatif kecil untuk mendeteksi perbedaan klinis yang subtil. Meskipun perhitungan power analysis awal menunjukkan kecukupan sampel minimal ($n = 12$ per kelompok), hasil ini hanya memenuhi asumsi dasar statistik ($\alpha = 0,05$, $\beta = 0,8$) untuk efek besar (effect size $\geq 0,8$). Namun, dalam konteks parameter seperti kadar IL-6 atau kebutuhan opioid, efek intervensi mungkin lebih kecil, sehingga risiko type II error (gagal mendeteksi perbedaan yang nyata) tetap tinggi.

Selain itu, pengukuran kadar interleukin-6 hanya dilakukan pada dua titik waktu, sehingga tidak dapat menggambarkan dinamika perubahan inflamasi secara lebih rinci. Faktor lain seperti variasi teknik pembedahan, kondisi klinis pasien yang beragam, serta kemungkinan adanya faktor eksternal yang tidak terkontrol juga dapat mempengaruhi hasil penelitian. Oleh karena itu,

penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar dan desain yang lebih komprehensif diperlukan untuk lebih menekankan temuan ini.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Penelitian ini berhasil mengevaluasi dan membandingkan efek Dexmedetomidine (DEX) dosis rendah dan Magnesium Sulfat (MgSO₄) terhadap kadar Interleukin-6 (IL-6), stabilitas hemodinamik, pemulihan pascaoperasi, serta penggunaan opioid pada pasien yang menjalani bedah tulang belakang. Berdasarkan hasil yang diperoleh, dapat disimpulkan bahwa:

1. Efektivitas Anti-Inflamasi:

Dexmedetomidine (DEX) dosis rendah secara signifikan lebih unggul dibandingkan magnesium sulfat (MgSO₄) dalam menekan kadar interleukin-6 (IL-6) pascabedah tulang belakang ($p < 0,05$). Penurunan IL-6 sebesar -56,8 pg/dL pada kelompok DEX vs. -22,02 pg/dL pada MgSO₄ menunjukkan potensi DEX sebagai modulator respons inflamasi perioperatif.

2. Stabilitas Hemodinamik:

DEX menunjukkan stabilitas hemodinamik yang lebih baik, terutama dalam mempertahankan tekanan arteri rerata (MAP) selama ekstubasi (67,5 vs. 63 mmHg; $p < 0,05$). Efek simpatolitik DEX melalui aktivasi reseptor α_2 -adrenergik di *locus coeruleus* menjadi faktor kunci, sementara MgSO₄ cenderung memicu hipotensi reflektif akibat vasodilatasi perifer. Temuan ini sejalan dengan penelitian Oommen dkk. (2018) pada fusi tulang belakang.

3. Pemulihan Pascabedah:

Kelompok DEX memiliki waktu rawat inap lebih pendek (3,75 vs. 4,83 hari; $p < 0,05$) dan skor Aldrete lebih baik (20,67 vs. 23,33; $p < 0,05$). Efek sedatif kooperatif DEX dan reduksi kebutuhan opioid berkontribusi pada mobilisasi dini, yang selaras dengan protokol ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*).

4. Penggunaan Opioid:

DEX mengurangi kebutuhan opioid pascabedah sebesar 16,7% dibandingkan MgSO₄ (0,5mcg/kg; $p < 0,05$). Aktivasi reseptor α_2 di medula spinalis menghambat transmisi nyeri, sementara MgSO₄ kurang efektif pada nyeri inflamasi akut. Temuan ini mendukung strategi analgesia multimodal untuk meminimalkan risiko efek samping opioid.

7.2 Saran

Praktis Klinis

1. Integrasi DEX dalam Protokol ERAS:

DEX direkomendasikan sebagai adjuvan anestesi utama pada bedah tulang belakang untuk mengurangi inflamasi, menjaga stabilitas hemodinamik, dan mempercepat pemulihan. Kombinasi dengan teknik analgesia regional (mis., blok epidural) dapat dioptimalkan untuk hasil lebih baik.

2. Pemantauan kadar inflamasi:

Kadar inflamasi diyakini dapat meningkatkan kualitas *outcome* pasien yang lebih baik. Studi longitudinal dengan pengambilan sampel serial (misalnya setiap 6–12 jam) diperlukan untuk memetakan dinamika inflamasi secara lebih akurat. Selain itu, integrasi biomarker lain seperti **TNF- α** dan **CRP** dapat memperkaya analisis respons imun.

3. Pemantauan hemodinamik ketat dan invasif:

Pemantauan tekanan darah dan denyut jantung intraoperatif wajib dilakukan, Studi lanjutan dengan alat pemantauan yang lebih canggih seperti tekanan arteri rerata invasif (IABP) atau *Cardiac Output Monitoring* diperlukan untuk menilai efek DEX dan $MgSO_4$ pada parameter hemodinamik yang lebih spesifik, seperti indeks jantung dan resistensi vaskular sistemik..

4. Pengurangan Penggunaan Opioid:

Implementasi DEX dalam strategi analgesia multimodal dapat mengurangi ketergantungan pada opioid, terutama pada pasien dengan risiko depresi pernapasan atau ileus. Dosis awal 0,3–0,5 $\mu g/kg/jam$ direkomendasikan untuk meminimalkan bradikardi.

5. Penggunaan $MgSO_4$

Penggunaan $MgSO_4$ juga dapat dianjurkan pada beberapa fasilitas kesehatan yang ketersediaan agen dexmedetomidine belum memadai dan pada kasus-kasus dengan bradikardi.

Penelitian Lanjutan

1. Studi Multisentris dengan Sampel Besar:

Penelitian dengan sample size ≥ 60 dan multicenter design diperlukan untuk memvalidasi temuan pada populasi heterogen, termasuk pasien geriatri dan obesitas morbid.

2. Evaluasi Dinamika Inflamasi:

Pengukuran IL-6 secara serial (setiap 6–12 jam hingga 72 jam pascabedah) diperlukan untuk memetakan respons inflamasi secara komprehensif. Integrasi biomarker tambahan seperti TNF- α dan CRP juga direkomendasikan.

3. Studi Longitudinal untuk Nyeri Kronis:

Penelitian dengan follow-up 3–6 bulan diperlukan untuk menilai efek DEX dalam mencegah nyeri kronis pascabedah tulang belakang, yang dikaitkan dengan sensitisasi sentral dan inflamasi residual.

4. Eksplorasi Kombinasi Farmakologis:

Studi kombinasi DEX dengan $MgSO_4$ atau agen anti-inflamasi lain (mis., NSAID selektif) dapat diuji untuk efek sinergis dalam modulasi nyeri dan inflamasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bajwa, S.J.S. & Haldar, R. (2015) 'Pain management following spinal surgeries: An appraisal of the available options', *J Craniovertebr Junction Spine*, vol. 6, no. 3, pp. 105–110.
2. Kundra, S., Taneja, S., Choudhary, A.K., Katyal, I.G. & Roy, R. (2019) 'Effect of a low dose dexmedetomidine infusion on intraoperative hemodynamics, anesthetic requirements and recovery profile in patients undergoing lumbar spine surgery', *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, vol. 34, no. 3, pp. 46–50.
3. Srivastava, V.K., Mishra, A., Agrawal, S., Kumar, S., Sharma, S. & Kumar, R. (2016) 'Comparative evaluation of dexmedetomidine and magnesium sulphate on propofol consumption, haemodynamics and postoperative recovery in spine surgery: A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study', *Adv Pharm Bull*, vol. 6, no. 1, pp. 75–81.
4. Gabay, C. (2006) 'Interleukin-6 and chronic inflammation', *Arthritis Res Ther*, vol. 8, no. 2, pp. 1–6..
5. Kaye, A.D., Chernobylsky, D.J., Thakur, P., Siddaiah, H., Kaye, R.J., Eng, L.K., et al. (2020) 'Dexmedetomidine in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocols for Postoperative Pain', *Curr Pain Headache Rep*, vol. 24, no. 5.
6. Farouk, I., Hassan, M.M., Fetouh, A.M., Elgayed, A.E.A., Eldin, M.H. & Abdelhamid, B.M. (2021) 'Analgesic and hemodynamic effects of intravenous infusion of magnesium sulphate versus dexmedetomidine in patients undergoing bilateral inguinal hernial surgeries under spinal anesthesia: a randomized controlled study', *Brazilian J Anesthesiol (English Ed)*, vol. 71, no. 5, pp. 489–497.
7. Aboelsuod, M.A.A. & Seyam, S.H. (2023) 'Dexmedetomidine versus magnesium sulfate for controlled hypotension during rhinoplasty surgeries: A prospective randomized comparative study', *Egypt J Anaesth*, vol. 39, no. 1, pp. 657–664.
8. Oommen, T.G., Segaran, S., Zachariah, M., Ranjan, R.V., Pillai, A.R., Valasareddy, S., et al. (2018) 'Effect of magnesium sulphate and dexmedetomidine on blood loss during lumbar spinal fusion surgeries', *J Clin Diagnostic Res*, vol. 12, no. 8, pp. UC01–UC05.
9. Peng, Y.N., Sung, F.C., Huang, M.L., Lin, C.L. & Kao, C.H. (2018) 'The use of intravenous magnesium sulfate on postoperative analgesia in orthopedic surgery: A systematic review of randomized controlled trials', *Medicine (United States)*, vol. 97, no. 50.
10. Tesch, F., Lange, T., Dröge, P., Günster, C., Flechtenmacher, J. & Lembeck, B. (2022) 'Indication for spinal surgery: associated factors and regional differences in Germany', *BMC Health Serv Res*, vol. 22, no. 1, pp. 1–8.
11. Evans, L., O'Donohoe, T., Morokoff, A. & Drummond, K. (2023) 'The role of spinal surgery in the treatment of low back pain', *Medical Journal of Australia*, 218(1), pp. 40–45.
12. Khanna, P., Sarkar, S. & Garg, B. (2020) 'Anesthetic considerations in spine surgery: What orthopaedic surgeon should know!', *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 11(5), pp. 742–748.

13. Poon, K.S., Wu, K.C., Chen, C.C., Fung, S.T., Lau, A.W.C., Huang, C.C. et al. (2008) 'Hemodynamic changes during spinal surgery in the prone position', *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, 46(2), pp. 57–60.
14. Merenkov, V.V., Kovalev, A.N. & Gorbunov, V.V. (2012) 'Acute hemodynamic disturbances during lumbar spine surgery', *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 24(1), pp. 80–81.
15. Lan, V. & Bardia, A. (2021) 'Hemodynamic Monitoring', in *Anesthesia Equipment (Third Edition): Principles and Applications*.
16. Jo, Y.Y. & Kwak, H.J. (2019) 'Sedation strategies for procedures outside the operating room', *Yonsei Medical Journal*, 60(6), pp. 491–499.
17. Barbanti-Brodano, G., Griffoni, C., Halme, J., Tedesco, G., Terzi, S., Bandiera, S. et al. (2020) 'Spinal surgery complications: an unsolved problem—Is the World Health Organization Safety Surgical Checklist a useful tool to reduce them?', *European Spine Journal*, 29(5), pp. 927–936.
18. Alshammari, H.S., Alshammari, A.S., Alshammari, S.A. & Ahamed, S.S. (2023) 'Prevalence of chronic pain after spinal surgery: A systematic review and meta-analysis', *Cureus*, 15(7).
19. Lange, N., Stadtmüller, T., Scheibel, S., Reischer, G., Wagner, A., Meyer, B. et al. (2022) 'Analysis of risk factors for perioperative complications in spine surgery', *Scientific Reports*, 12(1), pp. 1–12.
20. Garg, B., Ahuja, K. & Sharan, A.D. (2022) 'Regional anesthesia for spine surgery', *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 30(17), pp. 809–819.
21. Licina, A., Silvers, A., Laughlin, H., Russell, J. & Wan, C. (2021) 'Pathway for enhanced recovery after spinal surgery—a systematic review of evidence for use of individual components', *BMC Anesthesiology*, 21(1), pp. 1–21.
22. Nelson, L.E., Lu, J., Guo, T., Saper, C.B., Franks, N.P. & Maze, M. (2003) 'The sedative component of anesthesia is mediated by GABA-A receptors in an endogenous sleep pathway', *Nature Neuroscience*, 6(9), pp. 974–979.
23. Virtanen, R., Savola, J.M., Saano, V. & Nyman, L. (1988) 'Characterization of the selectivity, specificity, and potency of medetomidine as an alpha 2-adrenoceptor agonist', *European Journal of Pharmacology*, 150(1–2), pp. 9–14.
24. Bohringer, C. & Liu, H. (2018) 'Is it time for an expanded role of dexmedetomidine in contemporary anesthesia practice? A clinician's perspective', *Translational Perioperative Pain Medicine*, 5, pp. 55–62.
25. Ebert, T.J., Hall, J.E., Barney, J.A., Uhrich, T.D. & Colino, M.D. (2000) 'The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans', *Anesthesiology*, 93(2), pp. 382–384.
26. Koyyalamudi, V., Sen, S., Patil, S., Creel, J.B., Cornett, E.M., Fox, C.J. & Kaye, A.D. (2017) 'Adjuvant agents in regional anesthesia in the ambulatory setting', *Current Pain and Headache Reports*, 21(1), p. 6.
27. Kamibayashi, T. & Maze, M. (2000) 'Clinical uses of alpha-2 adrenergic agonists',

- Anesthesiology*, 93(5), pp. 1345–1349.
28. Venn, R.M., Grounds, R.M. & Bennet, D.J. (2002) 'Dexmedetomidine versus propofol for sedation in the intensive care unit: Patient and clinician perceptions', *British Journal of Anaesthesia*, 88(5), pp. 669–674.
 29. Riker, R.R., Shehabi, Y., Bokesch, P.M., *et al.* (2009) 'Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: A randomized trial', *JAMA*, 301(5), pp. 489–499.
 30. Blaudszun, G., Lysakowski, C., Elia, N. & Tramèr, M.R. (2012) 'Effect of perioperative systemic alpha-2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity', *Anesthesiology*, 116(6), pp. 1312–1314.
 31. Tan, J.A. & Ho, K.M. (2009) 'Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: A meta-analysis', *Intensive Care Medicine*, 35(5), pp. 925–929.
 32. Gertler, R., Brown, H.C., Mitchell, D.H. & Silvius, E.N. (2001) 'Dexmedetomidine: A novel sedative-analgesic agent', *Proceedings of the Baylor University Medical Center*, 14(1), pp. 13–21.
 33. Kaur, M. & Singh, P.M. (2011) 'Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care', *Anesthesia: Essays and Researches*, 5(2), pp. 128–133.
 34. Jiang, X., Tang, X., Liu, S. & Liu, L. (2023) 'Effects of dexmedetomidine on evoked potentials in spinal surgery under combined intravenous inhalation anesthesia: A randomized controlled trial', *BMC Anesthesiology*, 23(1), pp. 1–10.
 35. Zhang, L.Y., Zhang, Y.H., Shen, J. & Luo, Y. (2019) 'Effects of dexmedetomidine on postoperative recovery and mental status in patients receiving robotic-assisted thoracic surgery', *Annals of Palliative Medicine*, 8(4), pp. 401–410.
 36. Miao, M., Xu, Y., Li, B., Chang, E., Zhang, L. & Zhang, J. (2020) 'Intravenous administration of dexmedetomidine and quality of recovery after elective surgery in adult patients: A meta-analysis of randomized controlled trials', *Journal of Clinical Anesthesia*, 65(March), p. 109849.
 37. Ramsay, M.A. & Luteran, D.L. (2004) 'Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic agent', *Anesthesiology Clinics of North America*, 22(2), pp. 251–267.
 38. Bing-Yan, L., Zhi-Yu, G. & Dong-Xin, W. (2016) 'Effect of dexmedetomidine infusion on postoperative recovery for patients undergoing major spinal surgery during propofol anesthesia', *Journal of Peking University*, 48(3), p. 530.
 39. Mohammed, N.S., Habib, M.K., Abbas, E.A., Mahmoud, S.M. & Ramadan, I.A. (2020) 'Comparative study between the effect of dexmedetomidine and lidocaine infusion in lumbar fixation on hemodynamics, fentanyl requirements, and postoperative analgesia', *Ain-Shams Journal of Anesthesiology*, 12(1), pp. 1–9.
 40. Gutiérrez-Román, C.I., Carrillo-Torres, O. & Pérez-Meléndez, E.S. (2022) 'Use of magnesium sulfate in anesthesiology', *Revista Médica del Hospital General de México*, 85(1), pp. 25–30.
 41. Do, S.H. (2013) 'Magnesium: A versatile drug for anesthesiologists', *Korean Journal of Anesthesiology*, 65(1), pp. 4–8.

42. Vyklicky, V., Korinek, M., Smejkalova, T., Balik, A., Krausova, B., Kaniakova, M., et al. (2014) 'Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels', *Physiological Research*, 63(Suppl 1), pp. S191–203.
43. Glasgow, N.G., Siegler Retchless, B. & Johnson, J.W. (2015) 'Molecular bases of NMDA receptor subtype-dependent properties', *Journal of Physiology*, 593(1), pp. 83–95.
44. Noland, A. (2019) 'Intravenous magnesium sulfate for multimodal analgesia', *Anesthesia eJournal (AEJ)*, 7(6), pp. 17–18.
45. Aboeela, M. & Alrefaey, A. (2022) 'Lidocaine versus magnesium sulfate infusion during isoflurane anesthesia for brain tumor resection, effect on minimum alveolar concentration reduction guided by bispectral index: A prospective randomized controlled trial', *Signa Vitae*, 18(1), pp. 108–114.
46. Lomate, P., Kumbhar, G. & Paranjpe, J. (2022) 'Evaluation of the efficacy of propofol-magnesium sulfate combination for sedation in paediatric magnetic resonance imaging of brain: A randomized controlled trial', *Sri Lankan Journal of Anaesthesiology*, 30(1), pp. 46–51.
47. Meena, K., Singh, A., Meena, R.K. & Singh, D.K. (2020) 'Comparison of two doses of magnesium sulphate as sedative during awake fiberoptic intubation for patients undergoing maxillofacial surgery: A prospective RCT', *Anaesthesia, Pain & Intensive Care*, 24(2), pp. 175–182.
48. Hobbs, N. & Turnbull, J. (2024) 'Magnesium and pain', *Anaesthesia Tutorial of the Week (ATOTW)*, 531, pp. 1–5.
49. Babaie, S., Taghvimi, A. & Hong, J.H. (2022) 'Recent advances in pain management based on nanoparticle technologies', *Journal of Nanobiotechnology*, 20, p. 290.
50. Sohn, H.M., Kim, B.Y., Bae, Y.K., Seo, W.S. & Jeon, Y.T. (2021) 'Magnesium sulfate enables patient immobilization during moderate block and ameliorates the pain and analgesic requirements in spine surgery, which cannot be achieved with opioid-only protocol: A randomized double-blind placebo-controlled study', *Journal of Clinical Medicine*, 10(19).
51. Yue, L., Lin, Z.M., Mu, G.Z. & Sun, H.L. (2022) 'Impact of intraoperative intravenous magnesium on spine surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials', *eClinicalMedicine*, 43, p. 101246.
52. Shah, P.N. & Dhengle, Y. (2016) 'Magnesium sulfate for postoperative analgesia after surgery under spinal anesthesia', *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, 54(2), pp. 62–64.
53. Ghaffaripour, S., Mahmoudi, H., Eghbal, H. & Rahimi, A. (2016) 'The effect of intravenous magnesium sulfate on post-operative analgesia during laminectomy', *Cureus*, 8(6), pp. 6–11.
54. Kolte, D., Vijayaraghavan, K., Khera, S., Sica, D.A. & Frishman, W.H. (2014) 'Role of magnesium in cardiovascular diseases', *Cardiology in Review*, 22(4), pp. 182–192.
55. Ko, S.H., Lim, H.R., Kim, D.C., Han, Y.J. & Choe, H. (2014) 'Magnesium sulfate does not attenuate the cardiovascular responses to tracheal intubation', *Korean Journal of Anesthesiology*, 67(3), pp. 205–210.

56. Koinig, H., Wallner, T., Marhofer, P., Andel, H., Horauf, K. & Mayer, N. (1998) 'Magnesium sulfate reduces intra- and postoperative analgesic requirements', *Anesthesia & Analgesia*, 87(1), pp. 206–210.
57. Albrecht, E., Kirkham, K.R., Liu, S.S., Brull, R. & Perlas, A. (2013) 'The analgesic efficacy and safety of magnesium sulfate in addition to systemic analgesia for perioperative pain control: A systematic review and meta-analysis', *Anesthesia & Analgesia*, 117(1), pp. 228–236.
58. Rahimi, Z., Masoudifar, M., Nazemroaya, B., Norouzi, M. & Mousavi, A. (2023) 'Effects of perioperative use of two doses of magnesium sulfate infusion on intraoperative blood loss in patients undergoing lumbar spinal fusion surgery', *Journal of Emergency Practice and Trauma*, 9(1), pp. 25–31.
59. Kumar, D., Arora, K.K. & Jain, P. (2019) 'To evaluate the effectiveness of magnesium sulphate as an agent to induce hypotensive anaesthesia in lumbar spine surgery: A prospective randomized, placebo-control study', *International Journal of Contemporary Medical Research*, 6(4), pp. 4–7.
60. Telci, L., Esen, F., Akcora, D., Erden, T., Canbolat, A.T. & Akpir, K. (2002) 'Evaluation of effects of magnesium sulfate in reducing intraoperative anesthetic requirements', *British Journal of Anaesthesia*, 89(4), pp. 594–598.
61. Ersal, M. & Altan, A. (2023) 'The effects of intravenous magnesium sulfate infusion on perioperative hemodynamics, postoperative recovery, and analgesia in arthroscopic knee surgery during spinal anesthesia', *Journal of Bursa Medicine*, 1(2), pp. 57–64.
62. Benevides, M.L., Fialho, D.C., Linck, D., Oliveira, A.L., Ramalho, D.H.V. & Benevides, M.M. (2021) 'Intravenous magnesium sulfate for postoperative analgesia after abdominal hysterectomy under spinal anesthesia: a randomized, double-blind trial', *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*, 71(5), pp. 498–504.
63. Kourilovitch, M. & Galarza-Maldonado, C. (2023) 'Could a simple biomarker as neutrophil-to-lymphocyte ratio reflect complex processes orchestrated by neutrophils?', *Journal of Translational Autoimmunity*, 6, pp. 159–165.
64. Choy, E. & Rose-John, S. (2017) 'Interleukin-6 as a multifunctional regulator: inflammation, immune response, and fibrosis', *Journal of Scleroderma and Related Disorders*, 2, pp. 1–5.
65. Caiello, I., Minnone, G., Holzinger, D., Vogl, T., Prencipe, G. & Manzo, A. et al. (2014) 'IL-6 amplifies TLR-mediated cytokine and chemokine production: implications for the pathogenesis of rheumatic inflammatory diseases', *PLoS One*, 9(10), pp. 1–5.
66. Rose-John, S., Winthrop, K. & Calabrese, L. (2017) 'The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications', *Nature Reviews Rheumatology*, 13(7), pp. 399–409.
67. Zhou, Y.Q., Liu, Z., Liu, Z.H., Chen, S.P., Li, M., Shahveranov, A. et al. (2016) 'Interleukin-6: an emerging regulator of pathological pain', *Journal of Neuroinflammation*, 13(1), pp. 1–5.
68. Manion, J., Waller, M.A., Clark, T., Massingham, J.N. & Neely, G.G. (2019) 'Developing modern pain therapies', *Frontiers in Neuroscience*, 13, pp. 1–5.

69. Cook, A.D., Christensen, A.D., Tewari, D., McMahon, S.B. & Hamilton, J.A. (2018) 'Immune cytokines and their receptors in inflammatory pain', *Trends in Immunology*, 39(3), pp. 240–255.
70. Lei, D., Sha, Y., Wen, S., Xie, S., Liu, L. & Han, C. (2020) 'Dexmedetomidine may reduce IL-6 level and the risk of postoperative cognitive dysfunction in patients after surgery: a meta-analysis', *Dose-Response*, 18(1), p. 1559325820902345.
71. Etezadi, F., Aklamli, M., Najafi, A., Khajavi, M., Shariat Moharari, R., Mirrahimi, B., Mortazavi, S.A. & Mojtahedzadeh, M. (2014) 'Evaluation of the anti-inflammatory effects of peri-operative infusion of magnesium sulfate on the microsurgical procedures for intracranial tumors', *Anesthesia and Pain Medicine*, 4(5), p. e22379.
72. Aryana, P., Rajaei, S., Bagheri, A., Karimi, F. & Dabbagh, A. (2014) 'Acute effect of intravenous administration of magnesium sulfate on serum levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in patients undergoing elective coronary bypass graft with cardiopulmonary bypass', *Anesthesiology and Pain Medicine*, 4(3), p. e16316.
73. Zhang, W., Wang, T., Wang, G., Yang, M., Zhou, Y. & Yuan, Y. (2020) 'Effects of dexmedetomidine on postoperative delirium and expression of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in elderly patients after hip fracture operation', *Frontiers in Pharmacology*, 11, p. 678.
74. Xu, S., Wang, S., Hu, S., Ju, X., Li, Q. & Li, Y. (2021) 'Effects of intravenous lidocaine, dexmedetomidine, and their combination infusion on postoperative nausea and vomiting following laparoscopic hysterectomy: a randomized controlled trial', *BMC Anesthesiology*, 21(1), p. 199.
75. Guerrero-Romero, F. & Rodriguez-Moran, M. (2002) 'Magnesium improves the beta-cell function to compensate variation of insulin sensitivity', *European Journal of Clinical Investigation*, 32(1), pp. 100–107.
76. Ryu, J.H., Kang, M.H., Park, K.S. & Do, S.H. (2009) 'Effects of magnesium sulfate on intraoperative anesthetic requirements and postoperative analgesia in gynecologic surgery', *British Journal of Anaesthesia*, 103(6), pp. 861–866.
77. Menshawi, M.A. & Fahim, H.M. (2020) 'Dexmedetomidine versus remifentanil infusion for controlled hypotension in shoulder arthroscopy: a comparative study', *Ain-Shams Journal of Anesthesiology*, 12(1).
78. Vicković, S., Pjević, M., Uvelin, A., Pap, D., Nikolić, D. & Lalić, I. (2016) 'Magnesium sulfate as an adjuvant to anesthesia in patients with arterial hypertension', *Acta Clinica Croatica*, 55, pp. 490–496.
79. Ryu, J.H., Sohn, I.S. & Do, S.H. (2009) 'Controlled hypotension for middle ear surgery: a comparison between remifentanil and magnesium sulphate', *British Journal of Anaesthesia*, 103(4), pp. 490–495.
80. Lang, B., Zhang, L., Lin, Y., Zhang, W., Li, F.S. & Chen, S. (2020) 'Comparison of effects and safety in providing controlled hypotension during surgery between dexmedetomidine and

magnesium sulphate: a meta-analysis of randomized controlled trials', *PLoS One*, 15(1), pp. 1–18.

81. Bayoumy, A.A., Zeid, G.S.A., El Deek, A.M. & Elbeialy, M.A. (2020) 'Comparison between magnesium sulphate and dexmedetomidine in controlled hypotension during functional endoscopic sinus surgery', *MedPulse International Journal of Anesthesiology*, 16(3), pp. 71–75.
82. Steinlechner, B., Dworschak, M., Birkenberg, G., et al. (2006) 'Magnesium moderately decreases remifentanil dosage required for pain management after cardiac surgery', *British Journal of Anaesthesia*, 96(4), pp. 444–449.
83. Sharma, S., Mudgal, S., Thakur, K. & Gaur, R. (2019) 'How to calculate sample size for observational and experiential nursing research studies?', *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 10(0), p. 1.

LAMPIRAN