

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara adalah jenis kanker yang paling umum di seluruh dunia, menjadikan operasi payudara adalah salah satu jenis operasi paling sering yang dilakukan saat ini. Pada tahun 2020, ada 2,3 juta wanita yang didiagnosis menderita kanker payudara dan 685.000 meninggal dunia. Pada akhir tahun 2020, ada 7,8 juta wanita hidup yang didiagnosis menderita kanker payudara dalam 5 tahun terakhir, menjadikannya kanker yang paling umum di dunia.(1)

Kanker payudara terjadi di setiap negara di dunia pada wanita pada usia berapa pun setelah pubertas dengan angka kejadiannya terus meningkat.(1) Pasien yang telah menjalani tindakan operasi payudara telah melaporkan rasa sakit sedang hingga berat setelah operasi payudara.(2) Trauma operasi menginduksi respons fase akut, yang mengontrol kerusakan jaringan, membatasi infeksi, dan memulai proses penyembuhan.(3) Nyeri akut sesudah operasi adalah respons normal terhadap trauma operasi dan meningkatkan risiko infeksi luka dan masalah pernapasan/kardiovaskular, serta menunda pemulihan dan keluar dari rumah sakit.(3) Nyeri sesudah operasi adalah status ketidaknyamanan akut yang dimulai dengan trauma operasi dan berkurang saat jaringan sembuh.(3)

Nyeri sesudah operasi akut yang tidak terkontrol dengan baik selalu terkait dengan gangguan pemulihan fungsional sesudah operasi, keterlambatan keluar dari *post-anesthesia care unit* (PACU) dan pemanjangan lama tinggal di rumah sakit.(2,3) Nyeri akut yang tidak diobati mengurangi kepuasan pasien, meningkatkan morbiditas dan mortalitas, dan membebankan beban keuangan pada pasien dan sistem perawatan kesehatan.(3) Yang mana kesemuanya membutuhkan perhatian dan biaya perawatan kesehatan yang meningkat secara signifikan.(2)

Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) adalah penanda respons peradangan sederhana dan murah yang telah menjadi semakin populer dalam beberapa tahun terakhir.(3) NLR dihitung sebagai rasio sederhana antara jumlah *neutrophil* (atau neutrofil) dan *lymphocyte* (atau limfosit) yang diukur dalam darah perifer, adalah biomarker yang mengkonjugasikan dua wajah sistem kekebalan tubuh: respon imun bawaan, terutama karena neutrofil, dan kekebalan adaptif, didukung oleh limfosit.(4)

Blok *Regional Anestesi* (RA) pada operasi payudara dapat mengurangi nyeri sesudah operasi, penggunaan opioid, mual dan muntah sesudah operasi dan komplikasi paru. Blok RA ini termasuk blok *pectoralis nerve*, blok *serratus anterior plane* dan blok *paravertebral* (PVB) adalah teknik regional yang dipandu menggunakan ultrasound.(2,5–7) Namun, teknik ini memiliki beberapa kelemahan, seperti obat anestesi lokal yang terlalu menyebar sehingga mengganggu lapang operasi. Selain itu, blok PV dapat mengakibatkan komplikasi serius, seperti pneumothoraks dan penyebaran obat anestesi lokal ke ruang epidural atau intratekal.(2,6,8)

Erector spinae plane block (ESPB) adalah teknik anestesi regional yang relatif baru untuk mengelola nyeri untuk berbagai prosedur operasi thorak serta untuk nyeri akut

dan kronis. *Spinae erector* terdiri dari sekelompok otot (*iliocostalis*, *longissimus* dan *spinalis*) yang berjalan secara bilateral dari tengkorak ke daerah panggul ke regio *sacrum*, dan dari *spinosus* ke *prosesus transversum* yang meluas ke tulang rusuk.(2,7,9,10) Mekanisme ESPB tidak sepenuhnya dipahami, tetapi kemungkinan adalah adanya difusi ke anterior dari obat anestesi ke dalam ruang paravertebralis atau interfascial dan menyebar ke arah rami posterior saraf tulang belakang. Memang, diyakini bahwa obat anestesi lokal yang disuntikkan menyebar secara anterior melalui *foramen costo-transversum* ke tempat kerjanya pada cabang utama rami dorsal dan ventral.(2,5,7)

Hasil tinjauan sistematis dan meta-analisis membuktikan bahwa ESPB lebih efektif dalam menurunkan skala nyeri, mengurangi konsumsi opioid, menurunkan NLR hingga 24 jam dibandingkan dengan anestesi umum.(2)

Berdasarkan penelusuran dan sepengetahuan peneliti, belum pernah dilakukan penelitian tentang *erector spinae plane block* (ESPB) pada pasien *modified radical mastectomy* (MRM) di Indonesia. Oleh karena itu, berdasarkan latar belakang di atas, peneliti bermaksud untuk meneliti tentang “efek *erector spinae plane block* (ESPB) terhadap intensitas nyeri, kebutuhan opioid dan NLR sesudah operasi pada pasien mastektomi radikal modifikasi”.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah ESPB dapat menurunkan skala nyeri sesudah operasi MRM?
2. Apakah dengan ESPB dapat mengurangi pemakaian obat opioid sampai 24 jam sesudah operasi?
3. Apakah dengan ESPB dapat menurunkan angka NLR pada 12 dan 24 jam sesudah operasi?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini berharap dapat memberikan informasi ilmiah dan bermanfaat sebagai dasar penelitian selanjutnya tentang tindakan anestesi ESPB, juga untuk mengetahui efeknya terhadap kebutuhan analgetik dan NLR sesudah operasi pada pasien yang dilakukan operasi pada dinding dada.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui efek ESPB untuk mengurangi nyeri sesudah operasi MRM.
2. Mengetahui pemakaian kumulatif opioid sampai 24 jam sesudah operasi MRM.
3. Menilai rasio netrofil – limfosit 12 dan 24 jam sesudah operasi MRM.

1.4 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan latar belakang yang diuraikan penulis diatas, maka hipotesa dalam penelitian ini bahwa “efek *erector spinae plane block* (ESPB) menurunkan *neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR), intensitas nyeri dan kebutuhan opioid sesudah operasi *mastektomi radikal modifikasi* (MRM)”.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Post Mastectomy Pain Syndrome (PMPS)*

Manfaat potensial Regional Anastesia (RA) dan analgesia jangka panjang pada tindakan onkologis sangat baik. RA dapat mengurangi perkembangan kanker dengan menurunkan respons stres dari tindakan operasi, menghasilkan analgesia yang lebih baik, mengurangi penggunaan opioid, dan menghambat migrasi sel.(8) Jika analgesia yang memadai dapat diberikan selama operasi payudara dengan RA, terjadinya *persistent breast cancer pain syndrome* and *phantom breast pain* dapat dikurangi. Sebuah meta-analisis dan tinjauan Cochrane tentang nyeri persisten setelah operasi payudara mengungkapkan bahwa blok RA sebelum operasi, efektif mengurangi nyeri kronis.(8)

Selain itu, studi yang menilai RA dan analgesia pada operasi kanker payudara, dengan tujuan utama pada nyeri sesudah operasi, tetapi juga bertujuan lainnya seperti nyeri kronis atau *phantom breast pain*.(8) *Post-mastectomy pain syndrome* (PMPS) adalah komplikasi sesudah operasi payudara yang ditandai dengan nyeri neuropatik kronis.(11,12) Nyeri persisten sebagai salah satu komplikasi sesudah operasi mastektomi yang diperkirakan mempengaruhi antara 20% dan 50% pasien dengan memberikan pengaruh negatif yang cukup besar terhadap kualitas hidup penderitanya.(11,12) Kanker payudara adalah bentuk kanker yang paling sering didiagnosis di kalangan wanita di Amerika Serikat, lebih dari 250.000 pasien per tahun, meskipun kemajuan dalam pengobatan kanker telah menyebabkan penurunan angka kematian dan peningkatan kelangsungan hidup lima tahun.(11)

Awalnya PMPS pada 40 tahun yang lalu dikeluhkan sebagai sensasi tumpul, terbakar, dan sakit yang melibatkan dada, aksila, dan ekstremitas atas ipsilateral. Karena umumnya dianggap mencerminkan neuropati yang dikaitkan dengan kerusakan saraf *intercosto brachial nerve* (ICBN) selama operasi.(11) PMPS adalah kondisi neuropatik yang didefinisikan sebagai nyeri yang terletak di permukaan anterior aksila dada, bahu atau bagian atas lengan yang berlangsung selama lebih dari 3 bulan sesudah operasi payudara.(12) Seiring dengan kemajuan strategi pengobatan dan diagnostik, lebih banyak wanita yang diharapkan *survive* dari kanker payudara, sehingga populasi yang berisiko terkena PMPS menjadi bertambah. Intervensi manajemen nyeri diperlukan untuk mencegah komplikasi jangka panjang, mahal dan menyakitkan dari operasi kanker payudara ini.(12)

Nyeri akut sesudah operasi menghasilkan peningkatan insiden nyeri persisten sesudah operasi, sehingga teknik analgesia dan obat anti nyeri digunakan pada masa preventif dan perioperatif untuk dapat mengurangi berkembangnya nyeri ke arah PMPS. Farmakoterapi untuk pencegahan nyeri kronis sesudah operasi telah banyak dibahas dalam literature, namun tinjauan intervensi untuk pencegahan nyeri neuropatik sesudah-mastektomi masih kurang.(12)

2.1.1 Risiko Sebelum Operasi

Data menunjukkan bahwa beberapa faktor sosio-demografi, ras/etnis (kulit hitam, *Hispanik*, dan minoritas lainnya) dan usia, berkontribusi terhadap risiko PMPS. Menariknya, usia yang lebih muda bukan hanya faktor risiko untuk pasien mastektomi, usia yang lebih muda juga merupakan faktor risiko untuk sindrom nyeri kronis sesudah operasi lainnya.(11) Adanya kondisi nyeri pra operasi adalah faktor risiko lainnya untuk PMPS.

Adanya kondisi nyeri pra operasi adalah faktor risiko untuk PMPS. Nyeri yang sudah ada sebelumnya adalah salah satu prediktor paling konsisten untuk PMPS, seperti yang ditunjukkan oleh meta-analisis baru-baru ini yang menunjukkan kemungkinan PMPS meningkat menjadi 1,29 di antara wanita dengan nyeri pra-operasi.(13)

Sebuah studi terhadap 410 pasien menunjukkan bahwa kecemasan dan depresi pra operasi secara signifikan terkait dengan perkembangan PMPS dari sedang hingga berat.(11) Studi kohort cross-sectional yang diikuti 611 pasien, rata-rata dalam 3 tahun menunjukkan bahwa kecemasan, gangguan tidur dan somatisasi secara independen terkait dengan PMPS (didefinisikan sebagai skala nyeri 3/10).(14)

2.1.2 Risiko Selama Operasi

Diseksi kelenjar getah bening aksila adalah faktor risiko intraoperatif yang diakui dengan baik untuk pengembangan PMPS. Sebuah penelitian terhadap 475 pasien yang diikuti selama satu tahun sesudah-mastektomi, menemukan bahwa wanita yang menjalani *Axillary Lymph Node Dissection* 3,1 kali lebih mungkin mengalami nyeri sedang hingga berat saat istirahat.(15) Efek dari faktor intraoperatif lainnya, seperti kerusakan pada ICBN. Hubungan antara kerusakan ICBN dan nyeri sesudah-mastektomi masih kurang dipahami.(11) Studi lain menemukan bahwa mempertahankan ICBN selama operasi sebenarnya merupakan faktor risiko untuk nyeri terus menerus pada satu tahun berikutnya.(15)

Selain potensi kerusakan ICBN, prosedur operasi dapat menyebabkan rasa sakit sekunder akibat mekanisme muskuloskeletal. Misalnya, selama operasi rekonstruksi payudara, otot *pectoralis mayor* yang digunakan untuk tempat pemasangan implan, yang dapat memperpendek otot *pectoralis*, sehingga membatasi ruang gerak *glenohumoral* dan mengakibatkan *disfungsi muskuloskeletal*.(11) Secara lebih luas, pasien mastektomi mungkin berisiko mengalami *axillary web syndrome* (sindroma web aksila), *adhesive capsulitis* atau *frozen shoulder*, *disfungsi myofascial*, *brachial plexopathy* dan *rotator cuff injury*. Semua ini dapat menyebabkan rasa sakit dan pembatasan gerak, kekuatan dan fungsi limfatik bahu. Sebuah studi tentang nyeri pada 6 bulan sesudah-mastektomi menemukan bahwa 27,2% pasien melaporkan nyeri di bahu dan/atau daerah *scapulothoracic*.(16)

2.1.3 Risiko Sesudah operasi

Nyeri akut sesudah operasi adalah faktor risiko kuat lainnya yang secara konsisten terkait dengan perkembangan PMPS.(11) Satu studi terhadap 362 pasien sesudah mastektomi menemukan bahwa tingkat nyeri sesudah operasi meningkat lebih

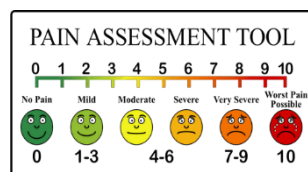
tinggi pada 4 dan 9 bulan kemudian.(17) Studi lain diikuti 475 pasien sesudah mastektomi selama satu tahun setelah operasi dan juga menemukan bahwa tingkat nyeri sesudah operasi yang meningkatkan dari sedang hingga berat.(15) Meta-analisis terbaru dari 30 penelitian, yang melibatkan 19.813 pasien, memberikan kesimpulan tingkat keparahan nyeri sesudah operasi meningkatkan, dengan kemungkinan PMPS sebesar 1,16 kali.(13) Nyeri sesudah operasi ini mungkin merupakan peningkatan insiden dari fibrosis jaringan, terjepitnya saraf dan gangguan gerak dan fungsi dari glenohumeral yang semuanya dapat menyebabkan keparahan nyeri dan keterbatasan aktivitas.(11)

2.2 Numeric Rating Scale (NRS)

Memiliki bentuk tertulis dan verbal.(18) Pasien menilai intensitas nyeri mereka pada skala nol sampai sepuluh, di mana nol mewakili "tidak ada rasa sakit" dan sepuluh mewakili "rasa sakit terburuk yang bisa dibayangkan". Verbal NRS dapat mencerminkan gangguan nyeri serta intensitas nyeri dan biasanya diberikan dengan menggunakan pertanyaan berikut: *"Pada skala nol hingga sepuluh, dengan nol tidak ada rasa sakit sama sekali dan sepuluh menjadi rasa sakit terburuk yang dapat Anda bayangkan, di mana Anda akan menilai rasa sakit yang Anda alami saat ini?"*. Verbal NRS lebih disukai karena lebih mudah penggunaan dan memberikan hasil yang konsisten dan berkorelasi dengan baik dengan *Visual Analogue Scale* (VAS).(18)

NRS adalah skala yang paling umum digunakan untuk menilai intensitas nyeri, terdiri dari garis horizontal 100 mm dengan jangkar verbal di kedua ujungnya dan tidak ada tanda centang. Pasien diminta untuk menandai garis dan "skor" dengan kata-kata "tidak ada rasa sakit" di ujung kiri dan "rasa sakit terburuk yang bisa dibayangkan" di sebelah kanan.(18)

Sebuah *"pain meter"* (PAULA), yang menggunakan lima wajah *emoticon* berwarna di bagian depan penggaris dan skor NRS yang sesuai di bagian belakang dan memungkinkan pasien untuk menandai rasa sakit yang mereka alami. Peringkat NRS 0-5 mm "tidak sakit", 5-44 mm "nyeri ringan", 45-69 "nyeri sedang" dan ≥ 70 mm menunjukkan "sakit parah".(18)



Gambar II.1 Skala Nyeri(18)

2.3 Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR)

Trauma operasi menginduksi respons fase akut, yang mengontrol kerusakan jaringan, membatasi infeksi dan memulai proses penyembuhan. Selama reaksi peradangan, jumlah leukosit darah juga berubah.(3) Sejumlah penelitian telah

menunjukkan bahwa nyeri sesudah operasi dipengaruhi oleh variabel seperti jenis operasi, adanya nyeri pra operasi, fitur demografis dan faktor fisiologis.(3) Nyeri sesudah operasi adalah status ketidaknyamanan akut yang dimulai dengan trauma operasi dan berkurang saat jaringan sembuh.(3) Nyeri sesudah operasi terjadi sebagai reaksi peradangan terhadap trauma operasi. Sayatan, diseksi, retraksi dan intervensi operasi lainnya menyebabkan respons mediator peradangan lokal, yang mengarah pada peningkatan sensitivitas nosiseptor dan hiperalgesia, yang mengakibatkan rasa nyeri sesudah operasi.(3)

Nyeri sesudah operasi akut adalah respons normal terhadap trauma operasi dan meningkatkan risiko infeksi luka dan masalah pernapasan / kardiovaskular, serta menunda pemulihan dan keluar dari rumah sakit. Nyeri akut yang tidak diobati mengurangi kepuasan pasien, meningkatkan morbiditas dan mortalitas dan membebankan beban keuangan pada pasien dan sistem perawatan kesehatan. (3)

Selama reaksi peradangan, jumlah leukosit darah juga berubah.(3) NLR adalah penanda respons peradangan sederhana dan murah yang telah menjadi semakin populer dalam beberapa tahun terakhir sebagai penanda penyakit yang muncul telah menjadi bidang penelitian bio-medis yang menarik.(3,4,19) Secara teori, stres fisiologis dan kondisi patologis di mana peradangan atau gangguan kekebalan merupakan pusat patofisiologi yang mendasarinya akan mengakibatkan NLR terganggu.(20) NLR dihitung sebagai rasio sederhana membagi jumlah neutrofil absolut dengan jumlah limfosit absolut dari jumlah darah lengkap perifer, adalah biomarker yang menggabungkan dua sistem kekebalan tubuh: respon imun bawaan atau peradangan akut/kronis (ditunjukkan oleh jumlah neutrofil) dan kekebalan adaptif (limfosit).(4,21,22) NLR sering ditandai dengan peningkatan neutrofil dan penurunan limfosit.(4)

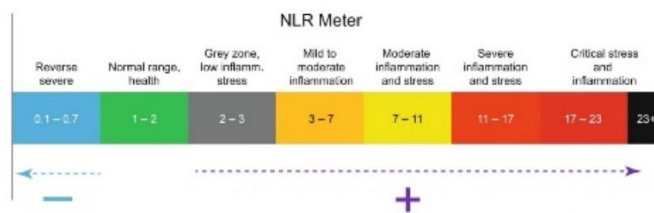
NLR mewakili jumlah absolut neutrofil dan limfosit yang bersirkulasi, dan peningkatan NLR dapat disebabkan oleh peningkatan neutrofil atau limfosit yang berkurang. Dengan demikian, NLR berfungsi sebagai penanda peradangan sistemik dan kekebalan yang terganggu.(20)

Neutrofil memainkan peran utama dalam proses peradangan pada kondisi patologis seperti infeksi mikroba, kerusakan jaringan kronis dan kanker. Peningkatan neutrofil menunjukkan respons peradangan akut atau kronis. Limfosit menghasilkan respons imun adaptif untuk menghilangkan patogen yang masuk, sel yang terinfeksi dan sebagai reaksi terhadap sel pre-malignan atau ganas.(22) Neutrofil bertanggung jawab atas lini pertama respon imun inang terhadap patogen yang menyerang melalui mekanisme kemotaksis, fagositosis, pelepasan *reactive oxygen species*, protein granular dan produksi dan pelepasan sitokin.(4)

Neutrofil juga memainkan peran regulator kekebalan bawaan dengan mengaktifkan dan memprogram sel-sel kekebalan lainnya, melepaskan sitokin dan kemokin pro-peradangan dan imunomodulator yang mampu meningkatkan fungsi rekrutmen dan efektor sel kekebalan lainnya, seperti sel dendritik, sel B, *Natural Killer cells*, *helper cells (T-Lymphocytes)*, *cytotoxic-T cells* dan *T- $\gamma\delta$ cells*, serta *Mesenchymal stem cells* (sel induk mesenkimal).(4)

Peningkatan NLR, dapat diamati dalam beberapa kondisi, seperti infeksi bakteri atau jamur, stroke akut, infark miokard, aterosklerosis, trauma, kanker, komplikasi sesudah operasi dan kondisi apa pun yang ditandai dengan kerusakan jaringan yang mengaktifkan *systemic inflammatory response*.⁽⁴⁾ Pada pasien kanker, NLR yang lebih tinggi telah dikaitkan dengan prognosis yang buruk.⁽²²⁾ NLR dikaitkan dengan mortalitas yang lebih tinggi dan juga dengan penyebab spesifik kematian, termasuk penyakit jantung, penyakit pernapasan bawah kronis, pneumonia dan penyakit ginjal.⁽⁴⁾

Peningkatan NLR pada <6 jam setelah stres fisiologis, NLR berperan sebagai penanda stres akut lebih awal daripada parameter laboratorium lainnya (misalnya jumlah sel darah putih, bakteremia, *C-reactive protein* (CRP)).⁽⁴⁾ NLR adalah penanda sensitif peradangan sistemik terkait kanker bersama dengan penanda peradangan lainnya seperti CRP, albumin, jumlah trombosit, fibrinogen.⁽²¹⁾ Nilai NLR untuk peradangan tingkat rendah, subklinis atau laten dan stres intensitas rendah dikaitkan dengan nilai yang sangat rendah di zona abu-abu (NLR dalam kisaran 2,3-2,9, atau dalam kisaran 2,5-3,0). Nilai NLR yang rendah seperti itu khas untuk kanker tumor padat.^(21,23,24)



Gambar II.2 Skala *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR).⁽⁴⁾

NLR yang lebih rendah biasanya dikaitkan dengan faktor prognostik yang mencerminkan keseimbangan kekebalan yang terjaga.⁽⁴⁾ NLR secara luas digunakan dan diterima untuk tujuan mengevaluasi peradangan sistemik yang sedang berlangsung selama perkembangan kanker, tingkat keparahan dan prognosis penyakit kanker. NLR sebagai parameter peradangan yang valid, memprediksi hasil klinis pasien kanker dan memiliki nilai prognostik yang luar biasa.⁽²¹⁾ Banyak penelitian sebelumnya telah meneliti nilai prognostik NLR pra-perawatan, dan hubungan yang kuat ditunjukkan antara NLR tinggi dan hasil pasien yang buruk di banyak jenis kanker.^(23–26)

Semakin jelas bahwa peradangan sistemik terkait kanker adalah penentu utama perkembangan penyakit dan kelangsungan hidup pada sebagian besar kanker. Saat ini, NLR telah menjadi penanda respons peradangan sistemik yang tersedia secara rutin.⁽²¹⁾ NLR berguna untuk memantau terapi onkologis mengenai kemoterapi, radioterapi, pasien dengan kanker yang tidak dapat dioperasi pada terapi paliatif.⁽²¹⁾

Peradangan aktif sel berasal dari *reactive oxygen species* dan *reactive nitrogen intermediates* yang dapat menginduksi kerusakan *deoxyribonucleic acid* dan ketidakstabilan genom, sehingga menginisiasi *promoting cancer* atau mengganggu system *deoxyribonucleic acid repair*. Peradangan meningkatkan produksi faktor pertumbuhan dan sitokin yang dapat mencetuskan *stem cell-like phenotype* menjadi *tumor progenitors* atau

cikal bakal tumor. Peradangan juga mempromosikan *up-regulation angiogenic factors* (dikenal sebagai *angiogenetic switch*) yang mendukung perkembangan tumor.(19,26)

Neutrofil telah menjadi fokus dari banyak penelitian, dan sekarang terbukti bahwa neutrofil dapat mencetuskan pertumbuhan tumor dan berperan dalam perkembangan metastasis. Kemampuan neutrofil untuk mengeluarkan *protease (particularly matrix metalloproteases)* berkontribusi untuk mendukung invasi tumor. Neutrofil juga terlibat dalam perkembangan tumor melalui pengaktifan *signal transducers and activators of transcription 3* dan *promote neo-angiogenesis*.(26) Peningkatan jumlah neutrofil yang beredar dalam darah, mungkin terkait dengan peradangan yang mempromosikan tumor. Limfosit terkenal karena peranan anti-tumornya. Oleh karena itu, jumlah limfosit yang rendah dapat mengindikasikan imunitas rendah yang dimediasi oleh sel.(19)

Dalam beberapa tahun terakhir, peran *tumor infiltrating lymphocytes*, terutama pada carcinoma mammae. *Tumor infiltrating lymphocytes* adalah populasi sel T terpilih yang menunjukkan reaktivitas imunologis spesifik yang tinggi melawan sel tumor. Limfosit ini, yang merupakan bagian dari sistem kekebalan tubuh bawaan, yang dapat mendeteksi sel-sel kanker dan memperingatkan sistem kekebalan tubuh yang akan menghancurkan sel-sel tumor. Oleh karena itu, jumlah *tumor infiltrating lymphocytes* yang rendah bisa prediktif respons yang lebih rendah terhadap kemoterapi neo-adjuvant, dan mungkin terkait dengan prognosis yang buruk.(26)

Bowen dkk (2017) menganalisis 144 penelitian yang terdiri dari 45.905 pasien untuk menilai indikasi prognostik NLR dengan kanker *Gastro Intestinal*. Studi-studi ini mengevaluasi signifikansi prognostik peningkatan NLR pada kanker GI yang berbeda. Meta-analisisnya menunjukkan bahwa di semua kanker GI yang diidentifikasi dalam penelitian ini, NLR yang lebih besar dari nilai cutoff menunjukkan turunnya angka kelangsungan hidup secara keseluruhan (*overall survival*) -terlepas dari lokasi atau stadium kanker-, kelangsungan hidup bebas penyakit (*disease free survival*), kelangsungan hidup bebas perkembangan (*progression free survival*) dan kelangsungan hidup spesifik kanker (*cancer-specific survival*). (24)

Kesimpulan NLR adalah biomarker yang murah dan mudah diperoleh yang mencerminkan keseimbangan antara dua aspek proses kekebalan tubuh: (1) peradangan akut dan kronis dan (2) kekebalan adaptif. Perubahan NLR dari waktu ke waktu adalah tanda kekacauan sistem kekebalan tubuh. Namun, NLR dapat dianggap sebagai penanda prognostik yang kuat dari keparahan penyakit dan prediktor kematian. (3,4,19,21–26)

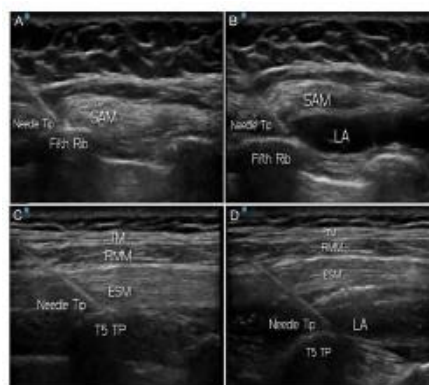
2.4 Erector Spinae Plane Block (ESPB)

Blok erector spinae plane (ESP) pertama kali dijelaskan oleh Forero dkk., pada tahun 2016 untuk dua pasien dengan nyeri neuropatik terkait tulang rusuk.(10) ESPB adalah suatu tindakan menyuntikan obat anestesi lokal di fasia *erector spinae plane*, superfisial ke ujung proses transversal dari vertebra dan masuk kedalam otot *erector spinae*.(5,7,10,18) Fascial plane block bukanlah hal yang baru, blok *transversus abdominis plane* telah dipopulerkan lebih dari satu dekade yang lalu, tetapi ESPB lebih unik dan luas dalam aplikasinya. ESPB telah digunakan untuk kondisi nyeri akut dan kronis, tidak hanya dari batang tubuh tetapi juga ekstremitas atas.(5,18,27) Lihat gambar II.3.



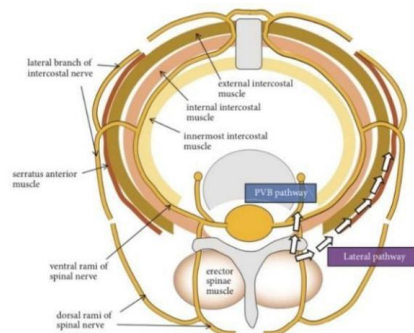
Gambar II.3. Gambaran anatomi ultrasound ESPB dengan penyuntikan jarum dari arah tengkorak ke arah kaudal. TP = prosesus transversus; PVS, ruang paravertebral; Cr = kranial; Cd = kaudal; A = anterior; P = posterior.(30)

Sebagian besar penulis menegaskan bahwa ESPB adalah teknik yang memiliki keunggulan besar dibandingkan teknik konvensional yang dilakukan dekat dengan neuroaxis.(6) Pertama, ini adalah teknik yang mudah dilakukan karena visualisasi target dengan ultrasound sangat sederhana dan tidak sulit untuk mengarahkan jarum ke arahnya. Kedua, teknik ini memiliki risiko komplikasi yang rendah. Struktur penting (seperti pembuluh darah utama, pleura, atau medula) jauh dari target penyuntikan. Meskipun beberapa penulis telah menyatakan bahwa ESPB adalah teknik yang sama dengan blok retrolaminar atau "PVB yang tidak disengaja", baik studi klinis maupun anatomi (in vivo dan kadaver) tampaknya menunjukkan bahwa itu adalah teknik yang berbeda.(6,28) Mengingat bahwa prosedur ini mudah dilakukan dan relatif aman, beberapa penulis telah menyatakan pendapat bahwa itu bisa menjadi bagian dari multimodal analgesia dan mempercepat pemulihan sesudah operasi. Selain itu, pemasangan kateter sebagai prosedur yang mudah dilakukan untuk analgesia yang berkelanjutan.(6) Lihat Gambar II.4.



Gambar II.4 (A, B) Menggambarkan blok serratus anterior plane; (C, D) menggambarkan blok erector spinae plane. SAM, otot anterior serratus; LA, anestesi lokal; TM, otot trapezius; RMM, otot rhomboid mayor; ESM, otot erector spinae; TP, prosesus transversus.(28)

Mekanisme kerja dari ESPB. Meskipun ESPB telah didefinisikan sebagai '*fascial plane block*', mekanisme aksi yang tepat masih belum jelas dan efek klinisnya tidak dapat diprediksi. Mekanisme penjelasan tentang bagaimana anestesi dapat menyebar telah diujicobakan pada model kadaver melalui pencitraan, yang menunjukkan cakupan pada rami dorsal. Penyebaran obat anestesi lokal ke ruang paravertebral thoraks pada awalnya sebagai mekanisme utama aksi ESPB. Lihat Gambar II.5.



Gambar II.5 Jalur distribusi anestesi lokal di blok retrolaminar dan blok erector spinae plane. Jalur blok paravertebral (PVB) melibatkan rami ventral dan dorsal. Jalur lateral melibatkan cabang kulit lateral dan cabang-cabang kecil saraf interkostal. (28)

Dari 16 studi kadaver ESPB toraks yang diterbitkan hingga saat ini, 12 telah menemukan bukti penetrasi ke paravertebral. Hal ini didukung oleh pencitraan radiologi pada subjek hidup yang menunjukkan radiokontras menyebar ke ruang paravertebral dan bahkan epidural di berbagai tingkatan. Penyebaran ke rami ventral dan ruang paravertebral sering terlihat sedangkan penyebaran ke epidural, interkostal, dan kontralateral jarang terjadi. Pencitraan CT-scan (*Computer Tomographi-scanning*) telah memperlihatkan adanya hubungan antara ruang *ligamentum costotransverse retro-superior* dan ruang paravertebral, *intervertebralis*, *costo-transversal* dan *erector spinae thoraks*.(2,5,7,10,18)

Fakta yang penting untuk diketahui adalah bahwa fascia sangat permeabel terhadap makromolekul, termasuk obat anestesi lokal. Pada tingkat mikroskopis, perbedaan yang besar dalam susunan aseluler dari serat kolagen sehingga dengan mudah terjadinya difusi yang cepat. Mulai dari duramater hingga epimysium pada *transversus abdominis plane*. Sebaliknya, untuk membran yang *fragile*, seperti arachnoid mater dan perineurium, jauh lebih sedikit permeabel. Mereka terdiri dari lapisan sel yang tertutup rapat dibandingkan serabut kolagen. Makromolekul tidak dapat lewat di antara sel-sel tersebut, hanya dapat dilalui dengan proses transpor aktif atau difusi bifasik melalui lipid membrane sel lipid dan lingkungan intraseluler yang berair.(5) Studi pencitraan dan diseksi menunjukkan bahwa hanya sebagian kecil dari obat anestesi lokal yang disuntikan memasuki ruang paravertebral dan epidural dalam 30-60 menit pertama. Sebagian besar obat anestesi lokal tetap berada dalam kompartemen otot *erector spinae plane*. Penetrasi melalui difusi ke ruang paravertebralis dapat berlanjut dalam waktu lama, sebagaimana dibuktikan oleh

laporan di mana kehilangan sensorik pada pra-operasi atas dua dermatom, berkembang menjadi enam dermatom pada periode sesudah operasi.(5) Obat anestesi lokal yang disuntikan menyebar ke ruang interkostal (yang bersebelahan dengan ruang paravertebral) telah dilaporkan dalam beberapa penelitian dan mungkin merupakan mekanisme tambahan yang berperan dalam blokade rami ventral.(18)

Walaupun mekanisme yang tepat dari ESPB masih belum jelas, akan tetapi manfaat klinisnya sudah jelas. Cakupan analgesik yang bagus dari belakang ke axillary midline, dinding dada anterior.(7)

Sebuah studi yang melibatkan 60 pasien berusia 18-60 tahun menjalani MRM, menunjukkan ESPB menjadi teknik analgesia yang aman dan andal untuk operasi mastektomi total dan pembersihan aksila dengan ESPB dibandingkan dengan *General Endo Tracheal Anesthesia* (GETA).(29) Studi lain dengan 100 pasien wanita ca mammae yang menjalani operasi elektif MRM unilateral dalam ESPB dimana hasilnya ESPB cukup efektif dalam mengurangi nyeri perioperatif pada pasien.(30) Serial tiga pasien yg menjalani MRM dengan breast flap dalam ESPB memberikan kesimpulan bahwa ESPB untuk berbagai operasi rekonstruksi payudara sebagai pilihan analgesi regional yang aman, efektif, cakupannya yang luas, dan mudah dilakukan.(31) Studi dengan 20 pasien yang menjalani MRM yang dibandingkan dengan GETA dan 20 pasien dengan ESPB, menunjukkan analgesia sesudah operasi ESPB lebih efektif.(32)

Continuous Peripheral Nerve Blockade (CPNB). Diindikasikan untuk pengobatan nyeri akut sesudah-operasi, nyeri kronis dan nyeri kanker. Dibandingkan dengan teknik single-shot injeksi, CPNB meningkatkan kontrol nyeri, mengurangi kebutuhan opioid 24 jam pertama, mengurangi mual dan meningkatkan kepuasan pasien sesudah operasi.(18) Blok saraf perifer atau pleksus saraf dengan "single-shot" injeksi obat anestesi lokal adalah tindakan yang umum dikerjakan dalam anestesi dan telah digunakan secara luas. Meskipun ini dapat memberikan berjam-jam analgesia (sering 8-16 jam tetapi jarang 24 jam), akan tetapi teknik alternatif lain akan diperlukan jika penghilang rasa sakit harus dilanjutkan untuk jangka waktu yang lebih lama.(33) Manfaat blokade "single-shot" dapat dipertahankan selama beberapa hari jika dipasang kateter ditempat penyuntikan pada saat dilakukan blok saraf atau pleksus saraf. Hal ini memungkinkan anestesi lokal diberikan dengan dosis bolus berulang atau lebih umum dengan infus terus menerus (continuous infusion). Teknik ini memberikan analgesia regional yang lebih menyebar dengan efek samping sistemik minimal, mempercepat masa pemulihan. CPNB sering digunakan tanpa perlu analgesia sistemik tambahan. Secara umum, dibandingkan dengan analgesia opioid sistemik termasuk *patient control analgesia* (PCA), CPNB dapat menghilangkan rasa sakit yang lebih baik dan lebih sedikit efek samping penggunaan opioid dengan insiden efek samping yang lebih rendah dan lebih sedikit dari komplikasi serius pada tindakan analgesia epidural, khususnya ketika pasien yang dalam pemakaian obat antikoagulan atau antiplatelet.(33)

Seperti anestesi regional yang digunakan untuk analgesia epidural, tujuan CPNB biasanya untuk menghilangkan rasa nyeri yang baik dari blokade simpatis tanpa memblokir motorik atau sensoriknya. Obat anestesi lokal yang paling umum digunakan adalah levobupivacaine dan ropivacaine.(33) Namun, sebagian besar menggunakan dosis 0,1-0,125% bupivacaine atau levobupivacaine atau 0,1-0,2% ropivacaine.(27) Penggunaan

konsentrasi ini memungkinkan untuk pemantauan fungsi motorik, terutama untuk program fisioterapi. Pemeliharaan analgesia dengan blok sensorik yang minimal dapat meningkatkan kepuasan pasien.(33)

Komplikasi yang timbul bisa berupa toksisitas obat anestesi lokal karena injeksi intravaskular. Blokade anestesi lokal selain saraf yang dituju, peningkatan risiko jatuh pada pasien setelah operasi pinggul dan lutut.(33) Cedera neurologis dengan defisit saraf sementara atau permanen adalah komplikasi yang paling banyak ditakuti dari semua teknik anestesi regional. Data yang ada menunjukkan bahwa risiko defisit neurologis sementara akibat CPNB berada di kisaran 0,2% (0,1% -1,4%) dan sebagian besar sembuh dalam waktu 3 bulan. Sedangkan risiko cedera neurologis yang lebih bertahan lama (>9 bulan) dan berpotensi permanen adalah pada kisaran 0,07%. Kateter yang tertinggal membawa risiko infeksi yang menimbulkan gejala klinis dalam kisaran <1%.(33) Perdarahan dan pembentukan hematoma menjadi risiko utama ketika CPNB digunakan pada pasien yang memakai obat antitrombotik. Beberapa komplikasi lain dapat terjadi terkait dengan penusukan jarum (misalnya, pneumotoraks setelah blokade pleksus brakialis), kerusakan pompa, migrasi atau kebocoran, kateter tersimpul atau terlilit dan retensi kateter.(33)

Studi yang melibatkan 74 pasien yang menjalani *video-assisted thoracic surgery* dengan membandingkan ESPB continuous dengan PVB continuous, hasilnya memperlihatkan tidak ada perbedaan yang bermakna dalam menekan nyeri dan penggunaan opioid sampai dengan 48 jam sesudah operasi. ESPB continuous menggunakan 0,125% levobupivacaine sebanyak 10 – 15 mL/jam.(34) Studi lain yang melibatkan 60 pasien laparoscopy hepatectomy dengan ESPB intermittent bolus untuk analgesia sesudah operasi. *Programmed intermittent bolus* yang digunakan 0,2 ropivacaine 10 mL/sisi setiap 3 jam (total volume per-pasien adalah 20 mL setiap 3 jam) selama 72 jam. Hasilnya ESPB intermittent tidak secara signifikan mengurangi konsumsi opioid, tetapi menurunkan kejadian mual, muntah dan pruritus.(35) Macaire dkk., yang membandingkan 47 pasien ESPB continuous (tanpa analgetik *intravenous* [IV]) dengan 20 pasien kontrol menggunakan analgetik IV pada sesudah operasi *Open Cardiac Surgery*. ESPB *continuous* yang digunakan adalah 0,2% ropivacaine 6 – 12 mL/sisi intermittent bolus setiap 6 jam. Hasilnya tidak ada perbedaan antara kedua kelompok pada 24 jam penilaian nyeri sesudah operasi.(36) Sebuah laporan kasus penggunaan ESPB *continuous bilateral pumps* untuk sesudah operasi *major open abdominal surgery* dengan 0,1% bupivacaine 6 mL/jam/sisi selama 72 jam bersama PCA IV morphine dan metamizole. Penggunaan ESPB sangat bagus (*succesfull*) digunakan untuk menekan nyeri pada kasus tersebut diatas.(37) Studi lain yang membandingkan *bilateral continuous* ESPB dengan *thoracic epidural analgesia* untuk *perioperative pain management* pada *cardiac surgery*. *Continuous bilateral* ESPB 0,125% bupivacaine 0,1 mL/kgBB/jam selama 48 jam memberikan hasil yang sama dengan *thoracic epidural analgesia* dalam optimalisasi *pain management* sesudah operasi.(38)

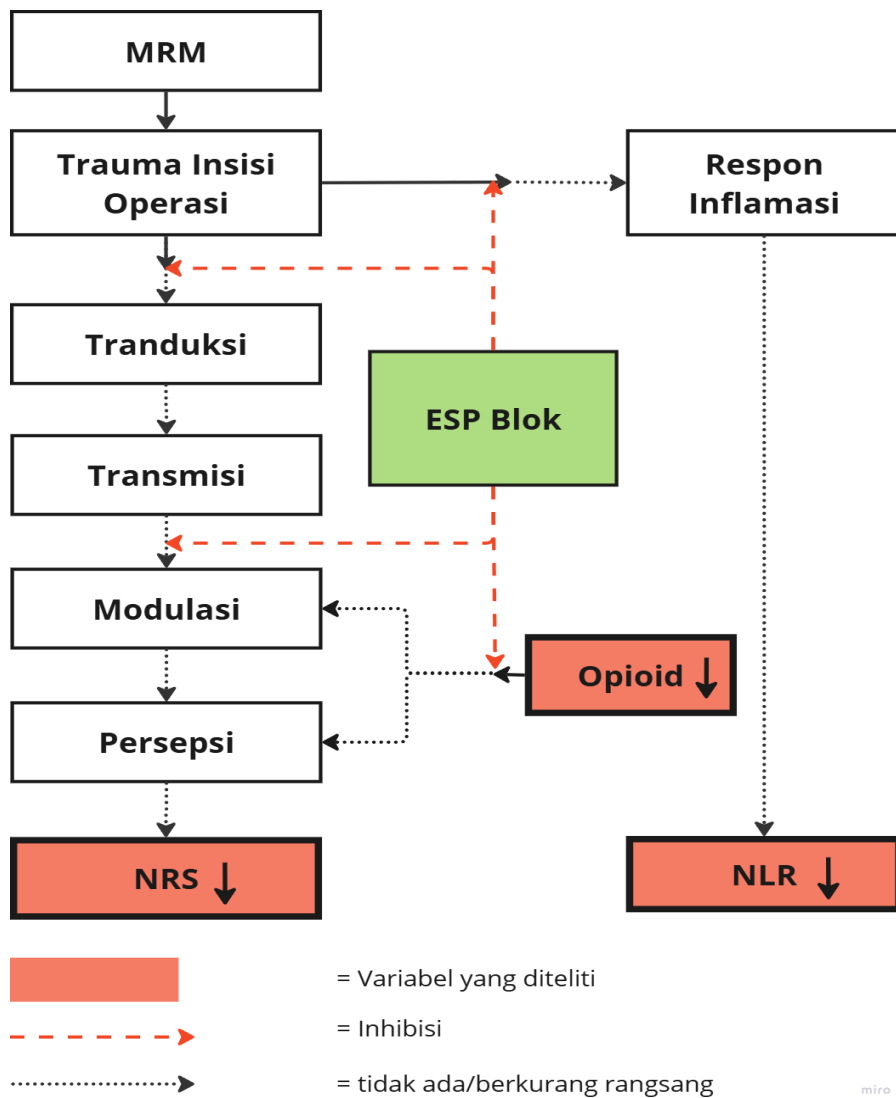
2.5 ESPB menurunkan NLR

Sistem neuroendokrin diaktifkan selama operasi dan anestesi, yang menghasilkan pelepasan hormon neuroendokrin dan sitokin. perubahan leukosit sistemik, termasuk

leukositosis, limfopenia, dan neutrofilia, terjadi sebagai respons terhadap operasi. Saat ini NLR dan *platelet lymphocyte ratio* (PLR) banyak digunakan di banyak disiplin ilmu medis sebagai penanda respon imun yang tersedia dan dapat diandalkan terhadap berbagai rangsangan non-infeksi. NLR memprediksi hasil pada pasien dengan penyakit arteri koroner dan kanker. NLR tidak hanya dipengaruhi oleh trauma operasi tetapi juga dengan metode anestesi. (39)

ESPB menekan pembentukan sitokin proinflamasi yang terkait dengan respons stres. Juga, ESPB memberikan respons simpatik dan inflammatory yang terjadi secara perioperatif karena peningkatan pembuluh darah, permeabilitas pembuluh darah, dan akumulasi leukosit. NLR dan PLR dihitung dari nilai neutrofil, trombosit, dan limfosit dari hitung darah lengkap, salah satu tes yang paling sering dipesan dari laboratorium klinis. Mereka adalah indikator inflammatory untuk memprediksi mortalitas, morbiditas, dan inflammation subklinis. NLR dan PLR mencerminkan hubungan online dinamis antara respons seluler adaptif (limfosit) dan bawaan (neutrofil) selama keadaan patologis yang berbeda. NLR di atas 3.0 menunjukkan kondisi patologis seperti infeksi, inflammation, stres, dan kanker. Tingkat keparahan penyakit kritis dan tingkat stres dinyatakan dengan meningkatnya nilai NLR. Peningkatan NLR dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian.(40)

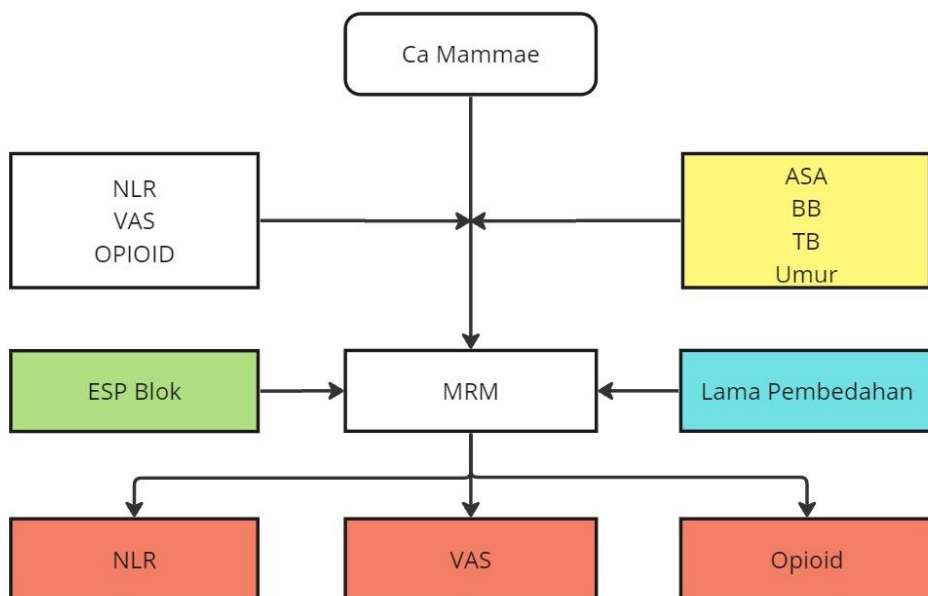
BAB III KERANGKA TEORI



Gambar III.1 Kerangka Teori

BAB IV

KERANGKA KONSEP



Keterangan:

- = Variabel Bebas
- = Variabel Terikat
- = Variabel Kendali
- = Variabel Antara

Keterangan: BB=Berat Badan; TB=Tinggi Badan.

Gambar IV.1 Kerangka Konsep