

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Mastektomi radikal dimodifikasi merupakan pembedahan standar yang dilakukan pada pasien kanker payudara (Beyaz *et al.*, 2016). Efek samping dari mastektomi radikal dimodifikasi menimbulkan nyeri. Angka kejadian nyeri mencapai 53% enam bulan pascamastektomi (Matsumoto *et al.*, 2018). Nyeri kronis paling sering timbul pada pasien pascamastektomi radikal modifikasi (Kaur *et al.*, 2020). Nyeri pascamastektomi dapat bersifat persisten dengan angka kejadian sebesar 20-68% (Beyaz *et al.*, 2016). Nyeri pascamastektomi berdampak signifikan pada kesehatan mental, kesejahteraan emosional, dan hubungan sosial (Salati *et al.*, 2023). Nyeri persisten tersebut menimbulkan penurunan kualitas hidup sebesar 44,98% pada pasien pascamastektomi (Jadhav and Devi, 2020).

Faktor-faktor yang mempengaruhi kemungkinan berkembangnya nyeri pascabedah menjadi kondisi kronis termasuk pengobatan tambahan, usia, jenis kelamin, status psikososial, nyeri sebelum operasi, jenis operasi, pengobatan analgesik, dan faktor genetik (Beyaz *et al.*, 2016). Pengendalian nyeri pascabedah yang efektif merupakan komponen penting untuk menghindari nyeri kronis pascamastektomi (Matsumoto *et al.*, 2018).

Nyeri merupakan pengalaman subjektif yang menggambarkan trauma atau rangsangan akibat pembedahan. Rangsangan pembedahan terjadi pada periode intraoperatif dibawah anestesi yang ditunjukkan dengan peningkatan denyut jantung dan peningkatan tekanan darah sebagai respons terhadap rangsangan pembedahan, serta peningkatan biomarker respons seperti epinefrin dan kortisol. Mengontrol respon sistem saraf otonom terhadap rangsangan pembedahan merupakan salah satu syarat utama anestesi (analgesia). Opioid menjadi obat pilihan untuk mencapai stabilitas hemodinamik intraoperatif (Soudi *et al.*, 2022). Namun opioid memiliki berbagai efek samping seperti mual, muntah, gatal-gatal, sembelit, retensi urin, dan depresi pernapasan. Selain itu, penggunaan opioid dosis tinggi intraoperatif menyebabkan peningkatan risiko hiperalgesia akibat opioid dan mual pascabedah dan hal ini berhubungan dengan waktu pemulihan yang lama. Opioid *short-acting* yang digunakan intraoperatif meningkatkan skor nyeri pascabedah jika digunakan dalam dosis tinggi (Baytar *et al.*, 2022). Pada pasien kanker, opioid dapat meningkatkan perkembangan tumor karena peningkatan angiogenesis tumor, limfangiogenesis peri-tumor, aktivasi sel mast, dan pelepasan sitokin dan zat P tingkat tinggi pada tumor (Titon *et al.*, 2024).

Adanya keterbatasan opioid dalam manajemen nyeri perioperatif, sebuah komite yang dibentuk oleh American Society of Breast Para ahli bedah baru-baru ini mencapai konsensus bahwa penggunaan opioid harus dikurangi pada pasien yang menjalani operasi payudara (Baytar *et al.*, 2022). Opioid perioperatif harus diminimalkan atau dihilangkan untuk mengurangi risiko (Soudi *et al.*, 2022). Pendekatan multimodal dapat dilakukan. Salah satu teknik yang dapat dipertimbangkan untuk meminimalkan opioid dengan analgesia regional. Teknik analgesia regional, selain menjadi bagian dari manajemen nyeri pasien, juga memberikan stabilitas hemodinamik selama periode intraoperatif. Blok bidang serratus anterior (BBSA) (*Serratus anterior plane block: SAPB*) adalah teknik analgesia regional yang sederhana, efektif, dan aman yang diterapkan pada dinding toraks dan dada

dengan sedikit efek samping. Teknik tersebut menjadi blok populer yang semakin banyak digunakan di manajemen nyeri dalam operasi payudara (Baytar *et al.*, 2022).

Anestesi tanpa opioid (ATO) juga dapat dilakukan sebagai teknik yang memberikan anestesi tanpa menggunakan obat opioid, baik infiltrasi sistemik, neuroaksial, atau jaringan (Soudi *et al.*, 2022). Penggunaan ATO menghasilkan pereda nyeri yang cukup pascabedah, pemeliharaan hemodinamik yang stabil selama operasi, dan pengurangan kejadian mual pascabedah dan muntah (S *et al.*, 2023). Penggunaan ATO dikombinasikan dengan BBSA merupakan strategi multimodal untuk pengendalian nyeri dengan menargetkan beberapa neurotransmitter dan relai saraf yang berbeda di jalur naik dan turun sistem nosiseptif secara bersamaan oleh agen anti-nosiseptif yang dapat mengganggu pemrosesan informasi (Soudi *et al.*, 2022).

Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin proinflamasi yang berperan dalam respon inflamasi terhadap keganasan, trauma dan pembedahan, menginduksi efek lokal dan sistemik (Abdelhamid *et al.*, 2015). IL-6 dilaporkan berkaitan dengan nyeri. IL-6 berperan dalam memediasi hiperalgesia mekanis dibuktikan oleh peningkatan regulasi serabut C yang menghasilkan nyeri mekanoreseptor yang tidak terlokalisasi (Sebba, 2021). Sementara itu, IL-6 juga berperan dalam memediasi nyeri neuropatik yang berhubungan dengan kanker. IL-6 diproduksi oleh beberapa jenis sel, termasuk makrofag terkait tumor, sel penekan turunan myeloid, sel T CD4+, dan fibroblas, dan kemudian secara langsung atau tidak langsung mempengaruhi inisiasi dan perkembangan tumor. Kadar IL-6 merupakan faktor prognostik penting pada beberapa jenis kanker, termasuk kanker payudara (Lin *et al.*, 2015).

Pada penelitian Radin *et al.* menyatakan bahwa pasien yang menjalani mastektomi menunjukkan IL-6 lebih tinggi dibandingkan tanpa operasi (Radin *et al.*, 2022). Perez *et al.* menyatakan bahwa anestesi berbasis opioid (ABO) berkorelasi positif dengan kadar IL-6 serum pada pasien obesitas yang menjalani operasi bypass (Campos-Pérez *et al.*, 2022). Sementara itu, pada penelitian Lotfy *et al.*, ATO memberikan kontrol hemodinamik intraoperatif yang lebih baik dan menurunkan tingkat sitokin, skor nyeri, dan penggunaan analgesia pascabedah (Lotfy and Ayaad, 2022). Pada penelitian Liu *et al.* membandingkan ATO yang dikombinasikan dengan blok plexus servikal menengah (BPSM) (*Intermediate cervical plexus block:ICPB*) yang dipandu ultrasound dengan ABO pada pasien pascabedah tiroid diperoleh hasil bahwa skor VAS di unit perawatan pasca anestesi (UPPA)(*Post anesthesia care unit: PACU*) dan 2 jam, 4 jam, dan 6 jam pascabedah lebih rendah pada kelompok ATO (Liu *et al.*, 2023).

Kami berhipotesa bahwa ATO kombinasi BBSA lebih baik dibandingkan ATO dan ABO pada pembedahan mastektomi radikal modifikasi. Dalam penelitian ini, kami akan membandingkan perubahan hemodinamik durante bedah, kadar IL-6, skala nyeri, dan kebutuhan opioid pascabedah pada pembedahan mastektomi radikal modifikasi.

Berdasarkan hasil penelusuran kepustakaan, belum ada penelitian yang mengkaji perbandingan antara ATO kombinasi BBSA dengan ATO dan ABO di Indonesia terhadap perubahan hemodinamik durante bedah, kadar IL-6, skala nyeri, dan kebutuhan opioid pascabedah pada pembedahan mastektomi radikal modifikasi. Oleh karena itu, penelitian ini tertarik untuk menganalisis perbandingan antara ATO kombinasi BBSA dengan ATO dan ABO terhadap perubahan hemodinamik durante bedah, IL-6, skala nyeri, dan kebutuhan opioid pascabedah kadar pada pembedahan mastektomi radikal modifikasi agar dapat menjadi pilihan teknik pembiusan yang lebih baik untuk pasien maupun operator.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini yaitu bagaimana perbandingan antara ATO kombinasi BBSA dengan ATO dan ABO terhadap perubahan hemodinamik durante bedah, skala nyeri, kebutuhan opioid pascabedah, dan kadar IL-6 pada pembedahan mastektomi radikal modifikasi?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbandingan antara ATO kombinasi BBSA dengan ATO dan ABO terhadap perubahan hemodinamik durante bedah, skala nyeri, kebutuhan opioid pascabedah, dan kadar IL-6 pada pembedahan mastektomi radikal modifikasi.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Untuk menilai dan membandingkan ATO kombinasi BBSA dengan anestesi ATO dan ABO terhadap perubahan hemodinamik durante bedah pada pembedahan mastektomi radikal modifikasi.
2. Untuk menilai dan membandingkan ATO kombinasi BBSA dengan ATO dan ABO terhadap skala nyeri pada pembedahan mastektomi radikal modifikasi.
3. Untuk menilai dan membandingkan ATO kombinasi BBSA dengan ATO dan ABO terhadap perubahan kebutuhan opioid pascabedah pada pembedahan mastektomi radikal modifikasi.
4. Untuk menilai dan membandingkan ATO kombinasi BBSA dengan ATO dan ABO terhadap kadar IL-6 pada pembedahan mastektomi radikal modifikasi.

1.4. Hipotesis

Hipotesis penelitian ini yaitu:

1. Penggunaan ATO kombinasi BBSA menghasilkan respon hemodinamik durante bedah yang lebih stabil dibandingkan dengan ATO dan ABO pada pembedahan mastektomi radikal modifikasi.
2. Penggunaan ATO kombinasi BBSA menghasilkan skala nyeri bedah yang lebih rendah dibandingkan dengan ATO dan ABO pada pembedahan mastektomi radikal modifikasi.
3. Penggunaan ATO kombinasi BBSA membutuhkan opioid pascabedah yang lebih rendah dibandingkan dengan ATO dan ABO pada pembedahan mastektomi radikal modifikasi.
4. Penggunaan ATO kombinasi BBSA menghasilkan kadar IL-6 yang lebih rendah dibandingkan dengan ATO dan ABO pada pembedahan mastektomi radikal modifikasi.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Ilmiah

Menjadi sumbangan data ilmiah pada keilmuan mengenai perbandingan antara ATO kombinasi BBSA dengan ATO dan ABO terhadap perubahan hemodinamik durante bedah, derajat nyeri, kebutuhan opioid pascabedah, dan derajat nyeri, kebutuhan opioid pascabedah pada pembedahan mastektomi radikal modifikasi

1.5.2. Manfaat Praktis

Menemukan prosedur pembedahan mastektomi radikal modifikasi yang dapat memberikan luaran yang optimal terutama berkaitan dengan tingkat nyeri, hemodinamik intraoperatif dan kebutuhan opioid serta kadar IL-6.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Nyeri

2.1.1. Nyeri Pascabedah

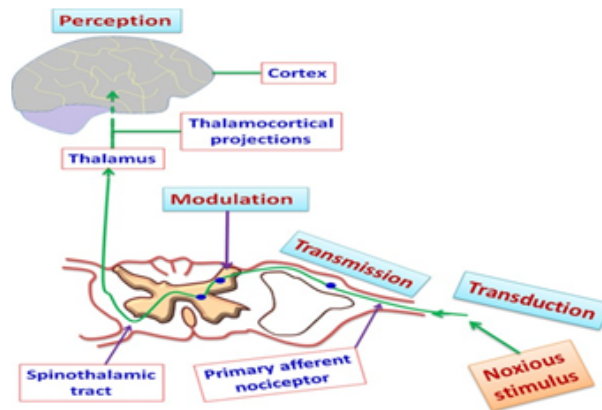
Nyeri didefinisikan oleh International Association for the Study of Pain (IASP) sebagai pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan, terkait dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial (Rivasi *et al.*, 2022; Higinio-Rodríguez *et al.*, 2022). Nyeri pascabedah terjadi sebagai akibat dari kerusakan dan mikrovaskularisasi jaringan, serangkaian sel inflamasi, faktor pertumbuhan, dan mediator lainnya dilepaskan ke lokasi pembedahan dalam hitungan jam, hari, dan bahkan berminggu-minggu pascabedah. Mediator ini mengubah sensitivitas nosiseptor. Perubahan ekspresi gen di ganglion akar dorsal (DRG), serta di neuron dan glia di tanduk dorsal sumsum tulang belakang, juga terjadi sebagai respons terhadap cedera jaringan seperti yang terjadi rutin dalam prosedur pembedahan. Selain itu, paparan opioid dosis tinggi pada periode perioperatif dapat menginduksi toleransi opioid akut dan kemungkinan hiperalgesia akibat opioid, dan mengubah keseimbangan penghambatan dan fasilitasi dari pusat otak yang lebih tinggi (Schreiber *et al.*, 2020).

Menurut perjalanan waktunya, umumnya diklasifikasikan menjadi nyeri akut dan kronis. Nyeri akut adalah respons fisiologis terhadap rangsangan berbahaya; onsetnya tiba-tiba dan waktunya terbatas, berlangsung kurang dari 3 bulan. Nyeri kronis bertahan melewati waktu penyembuhan normal, bertahan atau berulang selama lebih dari 3 sampai 6 bulan (Rivasi *et al.*, 2022). Klasifikasi nyeri kronis terbagi dalam tiga kategori besar yaitu nyeri karena penyakit atau kerusakan jaringan (nyeri nosiseptif), nyeri yang disebabkan oleh penyakit atau kerusakan sistem somatosensori (nyeri neuropatik), dan nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik yang terjadi bersamaan (nyeri campuran) (Baron, Binder and Wasner, 2010).

2.1.2. Nyeri Nosiseptif

Nyeri nosiseptif merupakan nyeri yang timbul dari kerusakan aktual atau terancam pada jaringan non-saraf dan disebabkan oleh aktivasi nosiseptor. Nyeri nosiseptif adalah tipe yang paling umum yang peran kunci dalam mengirimkan sinyal peringatan untuk melindungi tubuh dari (lebih lanjut) cedera sebagai respons terhadap tekanan kimia, termal, atau mekanik yang berbahaya. Reseptor rasa sakit untuk rangsangan berbahaya ini memiliki ambang batas yang relatif tinggi, dibandingkan misalnya dengan reseptor taktil. Nyeri nosiseptif dapat dibagi lagi menjadi nyeri somatik dan visceral. Nyeri somatik adalah nyeri superfisial atau mendalam yang berasal dari jaringan perifer (misalnya, kulit, otot, tulang). Nyeri visceral berasal dari dalam perut atau organ tertentu (Bonezzi *et al.*, 2020).

Nosiseptor di daerah yang terkena diaktifkan dan kemudian mengirimkan sinyal melalui saraf perifer dan sumsum tulang belakang ke otak, mengaktifkan refleks tulang belakang yang kompleks (penarikan), diikuti oleh persepsi, respons kognitif dan afektif. Nosiseptif mengacu pada pemrosesan stimulus berbahaya yang menghasilkan persepsi rasa sakit oleh otak. Komponen nosiseptif meliputi transduksi, transmisi, modulasi dan persepsi (Gambar 1) (Gupta *et al.*, 2010; Raney *et al.*, 2017).



Gambar 1. Proses nyeri nosiseptif

Dikutip dari: Raney EB, Thankam FG, Dilisio MF, Agrawal DK. Pain and pathogenesis of bicep tendinopathy 2017. Am J Transl Res. 2017;9(6):2668–83.

Proses yang terlibat dalam nosiseptif dijelaskan sebagai berikut (Doody and Bailey, 2019):

1. **Tranduksi**
Proses ini terjadi di perifer ketika rangsangan berbahaya (menyakitkan) menyebabkan kerusakan jaringan. Zat peka segera dilepaskan oleh sel-sel yang rusak dan ini mengaktifkan atau menyadarkan nosiseptor. Zat kepekaan ini termasuk prostaglandin (PG), bradikinin (BK), serotonin (5HT), zat P (SP) dan histamin (H). Potensi aksi dihasilkan ketika Nap (natrium) bergerak ke dalam sel dan transfer ion lainnya terjadi.
2. **Transmisi**
Pada tahap ini, potensial aksi bergerak dari tempat asalnya di perifer ke kornu dorsalis medula spinalis dan kemudian naik ke pusat yang lebih tinggi di otak. Impuls saraf dikirim dari sumsum tulang belakang ke otak.
3. **Modulasi**
Di sinilah melalui intervensi farmakologis dan non-farmakologis, persepsi rasa sakit diubah. Neuron yang berasal dari batang otak turun ke sumsum tulang belakang dan melepaskan zat-zat seperti opioid endogen, serotonin (5HT) dan norepinefrin (NE) yang menghambat transmisi impuls berbahaya (menyakitkan).
4. **Persepsi**
Pada tahap ini adalah ketika individu menjadi sadar akan rasa sakit.
Transduksi merupakan langkah awal, dan transmisi mengubah sinyal listrik menjadi potensial aksi dalam neuron orde pertama, oleh karena itu menurunkan sinyal untuk mencapai otak yang akan dirasakan. Transmisi terjadi secara serempak dan dengan cara menurun, bekerja pada neuron orde kedua dan tanduk dorsal (Raney *et al.*, 2017).

2.1.3. Nyeri pada Kanker

Berdasarkan patofisiologi, nyeri pada pasien kanker dapat dibagi menjadi nyeri nosiseptif (somatik atau visceral), neuropatik dan campuran. Nyeri nosiseptif muncul sebagai akibat iritasi, atau penurunan ambang iritabilitas pada nosiseptor yang terletak di struktur superfisial yaitu kulit, jaringan subkutan, otot, dan sistem artikular rangka (nyeri somatik) atau pada organ yang terletak di dalam rongga tubuh, seperti tulang, dada, perut, dan panggul (nyeri visceral). Nyeri nosiseptif pada kanker biasanya disebabkan oleh infiltrasi jaringan oleh tumor atau metastasis atau karena cedera jaringan akibat pengobatan antikanker. Di sisi lain, pertumbuhan atau pengobatan tumor dapat menyebabkan lesi pada struktur sistem saraf pusat atau perifer, yang menyebabkan nyeri neuropatik. Nyeri neuropatik pada kanker seringkali tidak dapat ditoleransi dengan baik dan sulit dikendalikan. Nyeri pada pasien kanker biasanya berasal dari campuran dan jarang bermanifestasi sebagai nyeri murni. Nyeri tersebut merupakan hasil dari berbagai

faktor yang terjadi secara bersamaan, termasuk elemen inflamasi, neuropatik, dan iskemik, yang cenderung berlokasi di beberapa tempat secara bersamaan. Mekanisme utama yang bertanggung jawab terhadap nyeri yang diakibatkan langsung oleh keterlibatan tumor pada pasien kanker (Leppert *et al.*, 2016).

Patofisiologi nyeri pada kanker dapat dijelaskan bahwa sel-sel kanker dan imun di daerah massa tumor melepaskan beberapa mediator neuroimun yang berinteraksi dengan berbagai reseptor pada terminal saraf nosiseptif perifer untuk menyebabkan pelepasan abnormal dan hipereksitabilitas. Selain itu, tumor yang tumbuh di sekitar saraf tepi dapat mengganggu integritas saraf, menyebabkan kondisi neuropatik disertai nyeri terus-menerus, hiperalgesia, atau allodynia. Kedua tindakan tumor pada saraf perifer dapat mengakibatkan sensitisasi sentral, yang selanjutnya dapat meningkatkan transmisi nosiseptif melalui tanduk dorsal sumsum tulang belakang dan persepsi nyeri spontan dan nyeri hebat (Schmidt *et al.*, 2013).

2.2. Mastektomi Radikal Modifikasi

2.2.1. Definisi Mastektomi Radikal Modifikasi

Mastektomi adalah prosedur pembedahan yang melibatkan pengangkatan seluruh atau sebagian payudara (Goethals and Rose, 2022). Mastektomi radikal modifikasi merupakan pengangkatan payudara dan kelenjar getah bening aksila tingkat 1, tingkat 2 yang telah menggantikan mastektomi radikal yaitu pengangkatan payudara, kelenjar getah bening, dan otot pektoralis sebagai standar perawatan bagi pasien dengan penyakit node-positif yang menjalani mastektomi. Otot pektoralis minor dapat diangkat dengan morbiditas minimal dalam mastektomi radikal yang dimodifikasi untuk memfasilitasi diseksi kelenjar getah bening tertinggi (tingkat III) (jika terlibat) (Calhoun and Anderson, 2018).

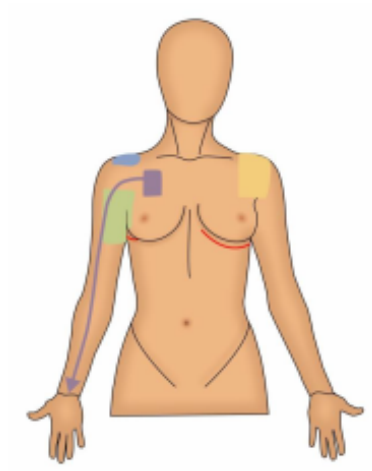
2.2.2. Indikasi dan Kontraindikasi Mastektomi Radikal Modifikasi

Indikasi mastektomi yang paling sering adalah keganasan payudara. Dalam kebanyakan kasus, pengobatan andalan kanker payudara memerlukan perawatan bedah lokal (baik mastektomi atau operasi konservasi payudara) dan dapat dikombinasikan dengan terapi neoadjuvan atau adjuvan, termasuk radiasi, kemoterapi, atau obat antagonis hormon, atau kombinasi keduanya. Karakteristik tumor seperti ukuran dan lokasi serta preferensi pasien merupakan bagian penting dari proses pengambilan keputusan karena tingkat kelangsungan hidup setara di antara pasien yang menjalani mastektomi atau lumpektomi dengan terapi radiasi tambahan. Mastektomi dapat dilakukan dengan aman dan mudah jika ada indikasi medis. Ada beberapa faktor penting yang perlu dipertimbangkan sebagai kontraindikasi pembedahan. Mastektomi dikontraindikasikan pada pasien dengan penyakit metastasis jauh. Selain itu, pasien yang lemah atau lanjut usia dengan penyakit penyerta medis yang signifikan atau disfungsi organ sistemik tidak dapat menjalani operasi karena beban kesehatan secara keseluruhan dan status kinerja yang buruk. Pasien yang mempunyai perkiraan risiko kematian yang tinggi terkait dengan pembedahan atau anestesi bukan kandidat untuk pembedahan. Untuk pasien dengan penyakit locoregional lanjut, mastektomi relatif dikontraindikasikan pada saat diagnosis jika terdapat keterlibatan kulit atau dinding dada dan kekhawatiran mengenai kemampuan menutup luka bedah atau memperoleh margin bedah negatif (Goethals and Rose, 2022).

2.2.3. Etiologi Nyeri Pasca-Mastektomi Radikal Modifikasi

Nyeri pascamastektomi radikal modifikasi merupakan nyeri yang dimulai segera atau segera setelah mastektomi atau pengangkatan benjolan, mengenai dada anterior, aksila dan/atau lengan atas medial. Nyeri yang terjadi setelah mastektomi setidaknya memiliki tingkat keparahan sedang, memiliki kualitas neuropatik, terletak di dinding dada/payudara ipsilateral, aksila, dan/atau lengan. Sumber nyeri umum setelah

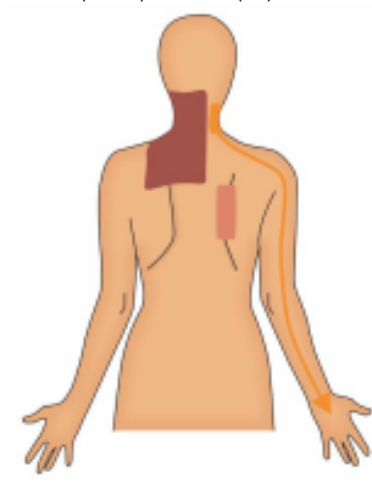
mastektomi dikategorikan berdasarkan sumber muskuloskeletal neuropatik dan somatik (Gambar 3 dan 4) (Chang, Asher and Smith, 2021).



Gambar 2. Sumber nyeri, tampak anterior

Keterangan: Hijau: cedera saraf interkostobrachial; biru: sindrom pelampiasan bahu; ungu: sindrom pectoralis minor/sindrom saluran keluar toraks neurogenik; kuning: capsulitis perekat; garis merah: neuroma cabang kulit interkostal dan interkostal sepanjang bekas luka bedah.

Dikutip dari: Chang PJ, Asher A, Smith SR. A targeted approach to post-mastectomy pain and persistent pain following breast cancer treatment. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20):1–18.



Gambar 3. Sumber nyeri, tampak posterior

Keterangan: Coklat: Nyeri Myofascial; Oranye: Radikulopati Serviks; Merah Muda: Bursitis Scapulothoracic.

Dikutip dari: Chang PJ, Asher A, Smith SR. A targeted approach to post-mastectomy pain and persistent pain following breast cancer treatment. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20):1–18.

1. Sumber nyeri neuropati

Sumber nyeri neuropati dapat dianggap sebagai etiologi klasik nyeri pascamastektomi, yang terjadi karena kerusakan saraf akibat pembedahan dan/atau terapi radiasi. Etiologi nyeri berdasarkan saraf mana yang terluka berdasarkan klasifikasi nyeri neuropatik pascabedah payudara. Saraf ini terutama mencakup saraf interkostobrachial, cabang kulit anterior dan lateral dari saraf interkostal T3 – T6, saraf pektoralis medial dan lateral, saraf toraks panjang, dan saraf torakodorsal. Khususnya, saraf pektoralis, toraks panjang, dan torakodorsal semuanya merupakan saraf motorik dengan cedera yang mengakibatkan hilangnya fungsi masing-masing otot pektoral, serratus anterior, dan latissimus dorsi. Karena cedera pada saraf motorik ini tidak menyebabkan nyeri neuropatik.

2. Sumber nyeri muskuloskeletal

Ada banyak penyebab nyeri muskuloskeletal di daerah ekstremitas atas, bahu, dan dada. Masalah ini menyebabkan nyeri dengan distribusi yang serupa dengan nyeri neuropatik klasik pascamastektomi.

3. Nyeri nosioplastik

Nyeri nosioplastik dianggap sebagai mekanisme nyeri utama yang terjadi pada kondisi nyeri kronis seperti fibromyalgia, sindrom iritasi usus besar, dan kelainan sendi temporomandibular yang berperan penting dalam populasi kanker payudara pascamastektomi (Chang, Asher and Smith, 2021).

2.2.4. Faktor Risiko Nyeri pada Mastektomi Radikal Modifikasi

Teknik pembedahan dapat berdampak pada nyeri akut, meskipun demikian perbedaan nyeri antar individu juga dapat diamati pada prosedur pembedahan yang sama. Model nyeri biopsikososial menguraikan kontribusi modulasi nyeri dari beberapa dimensi: 1) perbedaan biologis antara prosedur atau individu (termasuk genetika); 2) reaksi psikologis terhadap dan proses cedera dan nyeri; dan 3) konteks sosial dan faktor-faktor yang berhubungan dengan prosedur dan rasa sakit yang terkait yang dijelaskan sebagai berikut (Schreiber *et al.*, 2020):

1. Biologis

Faktor biologis yang berkaitan dengan pembedahan yaitu luas pembedahan (seberapa banyak dan jenis jaringan apa yang rusak), lokasi (seberapa tinggi persarafan area yang terlibat), dan komplikasi pasca bedah (hematoma, seroma, infeksi yang berhubungan dengan peningkatan peradangan). Perbedaan risiko genetik dapat menyebabkan variasi respons terhadap cedera tertentu, sehingga menyebabkan beberapa pasien mengalami nyeri akut yang lebih parah dan/atau nyeri yang lebih kronis (Schreiber *et al.*, 2020). Mastektomi radikal modifikasi lebih cenderung merusak saraf sensorik pada kanker stadium lanjut. Usia < 40 tahun lebih beresiko mengalami nyeri. Alasan hubungan ini tidak jelas, meskipun beberapa kemungkinan berkaitan dengan tingkat histopatologi tumor yang lebih tinggi pada pasien yang lebih muda sehingga memerlukan kemoterapi tambahan, penurunan sensitivitas reseptor nyeri secara umum pada pasien yang lebih tua, dan perbedaan status reseptor estrogen. Indeks massa tubuh (IMT) juga beresiko nyeri pascamastektomi. Merokok menginduksi perubahan pada tingkat saraf di sistem saraf yang bertahan lama dan berkontribusi pada munculnya nyeri. Nikotin dalam produk tembakau berperan penting dalam patofisiologi nyeri. Nyeri sebelum operasi di lokasi pembedahan juga meningkatkan risiko nyeri (Salati *et al.*, 2023). Teknik anestesi regional termasuk blok paravertebral, proksimal blok interkostal, dan blok bidang pectoral dan serratus (PECS) dapat mengurangi nyeri akut pascabedah payudara dan juga mengurangi penggunaan opioid pada periode akut pascabedah (Schreiber *et al.*, 2020).

2. Psikologis

Nyeri setelah mastektomi dipengaruhi oleh sifat dan faktor psikologis, termasuk tekanan emosional, tingkat akut sebelum operasi dan sifat kecemasan atau depresi pada penilaian praoperasi, rasa sakit yang sangat parah, gangguan tidur (termasuk malam hari pascabedah), strategi koping, dan ekspektasi. Kecemasan, depresi, kemarahan, kelelahan, dan ketakutan akan kambuhnya penyakit adalah respons umum terhadap diagnosis kanker dan pengobatannya, berdampak pada pengalaman nyeri pasien. Di sisi lain, faktor pelindung seperti ketahanan dan pengaruh positif dapat mengurangi nyeri akut pascabedah payudara (Schreiber *et al.*, 2020).

3. Sosial

Kurangnya pendidikan dan rendahnya status sosial ekonomi dapat berdampak pada akses terhadap layanan kesehatan. Stigma dan isolasi akibat diagnosis kanker dapat memperburuk rasa sakit dan penderitaan pasien (Schreiber *et al.*, 2020).

2.2.5. Pencegahan dan Pengobatan Nyeri pada Mastektomi Radikal Modifikasi

Pedoman *procedure specific postoperative pain management* (PROSPECT) diterbitkan untuk operasi payudara onkologis memberikan tingkat rekomendasi berdasarkan tingkat keseluruhan bukti untuk berbagai intervensi pada nyeri pascabedah. Ada peran analgesik sistemik perioperatif dalam pengobatan dan pencegahan nyeri pascamastektomi dan blok saraf regional dan obat baru. Blok saraf regional berupa *thoracic paravertebral block*, *pectoral nerve block* (PECS block), blok bidang serratus, blok bidang otot transversus toraks dan kombinasi blok perifer. Pada *thoracic paravertebral block*, anestesi lokal (LA) di ruang paravertebral menyebar ke beberapa tingkat untuk memblokir saraf tulang belakang toraks saat keluar dari foramen intervertebralis, meluas ke lateral ke ruang interkostal dan ke medial ke ruang epidural. Hal ini mengakibatkan blokade ipsilateral pada saraf somatik dan simpatis di daerah toraks (Yam *et al.*, 2018). Penggunaan PVB toraks (TPVB) dalam operasi payudara mengurangi penggunaan opioid dan nyeri pascabedah dan sangat dibuktikan dalam literatur. TPVB efektif sebagai pengobatan perioperatif analgesik dan bahkan dapat memberikan anestesi bedah (Chang, Asher and Smith, 2021).

Blok PECS dan blok PECS yang dimodifikasi (juga dikenal sebagai blok PECS II) adalah blok yang dipandu USG yang menargetkan bidang antar-fasial antara otot pektoralis mayor dan otot pektoralis minor. Blok PECS II memiliki langkah tambahan untuk membius otot pektoralis mayor dan otot pektoralis minor. ruang yang lebih dalam antara otot pektoralis minor dan otot serratus anterior (SAM). Adanya penurunan penggunaan opioid dalam 12 jam pertama, dan pasien memiliki waktu rawat inap di unit perawatan pasca-anestesi yang lebih singkat dan waktu rawat inap secara keseluruhan. Blok bidang serratus dilakukan lebih distal dan lateral terhadap blok PECS II. Blok bidang otot transversus toraks dilakukan di lokasi parasternal. Anestesi lokal disimpan di bidang antar-fasial yang lebih dalam antara otot interkostal internal dan transversus toraks. Kerugian anatomi dari pendekatan ini mencakup kedekatannya dengan pleura dan arteri toraks interna. Pada kombinasi blok perifer, berbeda dengan blok paravertebral toraks, tidak ada pendekatan interfasial (PECS, bidang serratus) yang memblokir saraf supraklavikula yang berkontribusi pada persarafan sensorik payudara superior (Chang, Asher and Smith, 2021).

2.3. BBSA

2.3.1. Pengertian BBSA

Blok bidang serratus anterior (BBSA) adalah teknik blok wilayah yang dipandu USG pertama kali diusulkan oleh Blanco *et al.*. Teknik ini, menyuntikkan analgesik non-opioid dengan konsentrasi dan volume tertentu ke permukaan otot serratus anterior atau ruang interstisial dalam dengan operasi sederhana, memberikan efek blok saraf yang lebih lengkap dan lebih luas serta memiliki komplikasi yang lebih sedikit (Li *et al.*, 2023). Blok bidang serratus (SPB) dilakukan lebih distal dan lateral terhadap blok PECS II. Anestesi lokal disuntikkan pada dua bidang fasia potensial yang dangkal dan dalam pada otot serratus anterior di dinding dada. Pendekatan ini memungkinkan kedekatan dengan saraf interkostal dan menghasilkan anestesi hemithorax (Chang, Asher and Smith, 2021).

BBSA yang dipandu ultrasonografi (BBSA) ditempatkan melalui ultrasonografi setinggi garis midaxillary dan tulang rusuk kelima, dan sejumlah anestesi lokal disuntikkan secara dangkal atau dalam ke otot serratus anterior, menghalangi otot serratus anterior ketiga hingga keenam saraf interkostal, saraf toraks panjang dan saraf torakodorsal (Xie

et al., 2021). Teknik anestesi regional BBSA yang disuntikkan di atas atau di bawah ruang otot serratus anterior. Metode ini dapat memblokir cabang kulit lateral saraf interkostal dan torakodorsal T2-T9. Cabang kulit lateral saraf interkostal dipisahkan dari bagian posterior sudut tulang rusuk melewati otot serratus anterior. Saraf ini terbagi menjadi cabang anterior dan posterior. Bagian anterior saraf bertanggung jawab untuk persarafan kulit hingga garis midklavikula. BBSA memberikan analgesia pada fossa aksila dan toraks lateral. Efek analgesik dari metode ini telah dilaporkan untuk operasi payudara, torakotomi, dan patah tulang rusuk multipel. Beberapa kelemahan metode ini yaitu BBSA saja tidak mampu membius seluruh hemithorax sehingga tidak dapat digunakan tanpa USG. Selain itu, terdapat risiko kegagalan atau terjadinya pneumotoraks tergantung pada keahlian administrasinya (Yoon *et al.*, 2019). BBSA superfisial dan dalam efektif dalam pengendalian nyeri pascabedah. Ada penurunan skor nyeri yang sedikit lebih besar pada 6, 12 dan 24 jam pada kelompok BBSA dalam dibandingkan kelompok BBSA superfisial, namun perbedaannya tidak berbeda secara statistik (Li *et al.*, 2023).

2.3.2. Dasar Anatomi dan Cara Kerja BBSA

Serratus anterior adalah otot datar besar yang terletak di dinding tulang rusuk. Dimulai dari luar tulang rusuk kedelapan dan kesembilan atas dan berakhir di tepi medial dan sudut bawah skapula. Bagian atasnya ditutupi oleh otot pektoralis mayor dan minor, sedangkan bagian dalamnya ditutupi oleh otot interkostal dan pleura parietal. Cabang kulit lateral dari saraf interkostal dapat melewati serratus anterior untuk mencapai daerah subkutan. Saraf interkostal adalah salah satu saraf tulang belakang, terdiri dari cabang ventral saraf toraks dengan 11 di setiap sisinya. Otot-otot terdalam dinding pleura dan interkostal disertai dengan pembuluh darah interkostal di bawah tulang rusuk. Cabang kulit lateral terbagi di dekat garis midaxillary, melewati otot interkostal dan otot serratus anterior, dan bertanggung jawab untuk persarafan sensorik pada kulit dan jaringan subkutan yang sesuai (Xie *et al.*, 2021).

Pada tahun 2013, Blanco *et al.* mengusulkan BBSA berbasis otot Pectoralis (PECS) blok I dan PECS II. Blanco memilih empat sukarelawan dalam posisi terlentang, dan probe USG ditempatkan pada tulang rusuk kelima garis midaxillary. Pada saat ini, otot latissimus dorsi dan serratus anterior yang menutupi tulang rusuk kelima mudah dikenali menggunakan USG. Jarum 22 G dimasukkan ke dalam latissimus dorsi dan serratus anterior (blok superfisial serratus anterior) untuk menyuntikkan 0,125% levobupivacaine 4 mL/kg. Hal ini juga dapat dimasukkan melalui serratus anterior dan disuntikkan di bawah serratus anterior (blok dalam serratus anterior). Setelah 30 menit, tes akupunktur digunakan untuk menentukan kehilangan sensorik pada bidang T2 – T9 (Xie *et al.*, 2021).

2.3.3. Kisaran Blok dan Pemilihan Obat BBSA

BBSA yang dipandu USG memiliki jangkauan suntikan yang lebih luas pada kelompok 40 mL dibandingkan pada kelompok 20 mL. Namun, kegagalan mencapai hilangnya sensorik T2-T9 dalam percobaan Blanco disebabkan oleh kesenjangan antara efek klinis dan evaluasi anatomi. Studi eksperimental lain menunjukkan bahwa kisaran blok BBSA terutama dipengaruhi oleh volume injeksi anestesi lokal daripada tingkat injeksi. Kisaran difusi larutan serupa pada permukaan otot serratus anterior dan permukaan dalam otot serratus anterior, dan menggandakan dosis akan menggandakan area difusi injeksi dan secara istimewa mendorong difusi pewarna ke dinding dada anterior (Xie *et al.*, 2021).

Anestesi lokal yang umum digunakan untuk BBSA klinis adalah ropivacaine dan bupivacaine. Semakin tinggi konsentrasi ropivacaine maka semakin lama waktu blok sensoriknya. Dibandingkan dengan ropivacaine 0,5% dan ropivacaine 0,75%, tidak terdapat perbedaan analgesia pascabedah yang signifikan, namun keduanya lebih baik dibandingkan ropivacaine 0,375%. Oleh karena itu, blok ropivacaine 0,5% lebih cocok untuk analgesia pascabedah kelenjar susu. El Sherif *et al.* menambahkan 10 mg morfin

hidroklorida selama BBSA setelah mastektomi radikal yang dimodifikasi menunjukkan bahwa penambahan morfin dapat menurunkan skor nyeri VAS setelah istirahat atau olahraga dan memperpanjang waktu analgesia. Penambahan bahan adjuvan dapat memblokir berbagai jalur konduksi nosiseptif, meningkatkan efek analgesik blok bidang otot serratus anterior, memperpanjang waktu blok, dan memenuhi persyaratan analgesia multimodal (Xie *et al.*, 2021).

BBSA dianggap sebagai epidural toraks dan vertebral karena pengoperasiannya yang sederhana dan mudah serta efek analgesik yang akurat, yang mengurangi penggunaan opioid selama dan pascabedah serta mencegah fluktuasi hemodinamik, kerusakan saraf, dan reaksi merugikan lainnya. Ini dianggap sebagai alternatif terhadap blokade paraneural. Oleh karena itu, banyak digunakan secara klinis dalam bedah payudara, bedah torakoskopi, dan torakotomi (Xie *et al.*, 2021).

2.3.4. Manfaat Penggunaan BBSA

BBSA digunakan sebagai anestesi primer untuk menghindari komplikasi kardiopulmoner terkait anestesi umum dan mengontrol nyeri pascabedah. Perawatan anestesi yang dipantau diberikan untuk mengurangi kecemasan pasien dan mencegah kemungkinan nyeri yang disebabkan oleh blok yang tidak lengkap (Yoon *et al.*, 2019). BBSA telah menunjukkan kinerja yang baik dalam manajemen nyeri pascabedah dan mengurangi penggunaan opioid pascabedah pada torakotomi, operasi payudara, dan operasi patah tulang rusuk (Li *et al.*, 2023). SPB menurunkan skor nyeri dan kebutuhan opioid pada periode pascabedah. Tidak ada perbedaan skor nyeri dan kebutuhan opioid antara pasien yang menerima SPB dan TPVB (Chang, Asher and Smith, 2021). BBSA adalah teknik blok saraf regional yang sederhana dan hemat biaya. BBSA dikombinasikan dengan anestesi umum merupakan analgesia multimodal yang menjanjikan untuk manajemen nyeri pascabedah (Li *et al.*, 2023).

Pada penelitian Madabushi *et al.*, blok serratus anterior di bawah panduan USG dan memasang kateter untuk infus anestesi lokal dan opioid secara terus menerus. Pasien merasakan pereda nyeri yang signifikan setelah satu bolus obat. Infus dimulai setelahnya, yang memberikan analgesia yang sangat baik dan memfasilitasi pemulihan yang lancar (Madabushi *et al.*, 2015). BBSA yang dipandu USG mengurangi penggunaan opioid intraoperatif pada pasien yang menjalani operasi payudara onkoplastik dengan anestesi umum. Selain itu, BBSA mengurangi waktu munculnya dan durasi tinggal di ruang pemulihan tanpa ketidakstabilan parameter hemodinamik selama periode intraoperatif. Salah satu komponen terpenting dari anestesi seimbang adalah pengelolaan nosisepsi, dan pemberian opioid umumnya lebih disukai untuk pengendalian nyeri intraoperatif. Namun opioid memiliki banyak efek samping, seperti sedasi, pusing, mual, muntah, konstipasi, toleransi, dan depresi pernapasan. Efek samping lain yang diketahui termasuk hiperalgesia, kekakuan otot, dan pengosongan lambung yang tertunda. Intoleransi terhadap beberapa efek samping ini tidak berkembang dan mungkin cukup parah sehingga menyebabkan penghentian pengobatan. Ketergantungan fisik juga menjadi perhatian besar. Neuroadaptasi terhadap penggunaan opioid menyebabkan fenomena yang disebut hiperalgesia akibat opioid. BBSA adalah blok perifer yang tidak menyebabkan blokade simpatis. Hemodinamik yang stabil dicapai dengan mengonsumsi lebih sedikit remifentanil, dengan efek analgesik BBSA yang diterapkan sebelum sayatan (Baytar *et al.*, 2022).

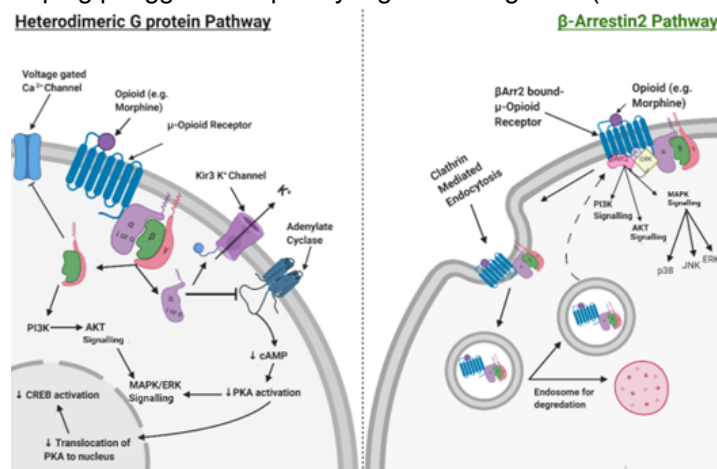
Mastektomi radikal dimodifikasi memerlukan pengangkatan kelenjar getah bening aksila, seluruh payudara, dan sejumlah besar kulit serta jaringan subkutan. Penelitian meta-analisis menunjukkan bahwa BBSA mengurangi skor nyeri pascabedah lebih banyak pada pasien yang menjalani operasi payudara dan toraks dibandingkan dengan perawatan non-blok. Selain itu, efek analgesik pascabedah BBSA lebih unggul dibandingkan blok paravertebral (PVB). SPB adalah alternatif yang kurang invasif dibandingkan PVB untuk

memberikan analgesia pascabedah payudara. BBSA tidak hanya menghambat nyeri akut pascabedah kanker payudara tetapi juga mengobati nyeri kronis pascabedah kanker payudara. BBSA memiliki skor nyeri pascabedah yang lebih rendah dibandingkan intravena sehingga mengurangi kebutuhan opioid pascabedah kanker payudara karena nyerinya tertunda. Kombinasi blok saraf toraks I dan BBSA untuk analgesia pascabedah setelah mastektomi radikal modifikasi diperoleh hasil bahwa penerapan kombinasi blok saraf toraks I dan BBSA secara signifikan dapat mengurangi penggunaan opioid pada periode perioperatif dan meredakan nyeri pascabedah dengan lebih baik untuk operasi kanker payudara (Xie *et al.*, 2021).

2.4. ABO

2.4.1. Farmakologi Opioid

Opioid bekerja dengan mengikat reseptor opioid, yang ada tiga jenis (μ , κ dan δ). Reseptor tersebut adalah *G protein-coupled receptors* (GPCR), digabungkan dengan penghambatan G_i/o dan, selanjutnya, memberi sinyal melalui *adenylyl cyclases* (AC) untuk mengurangi tingkat cAMP intraseluler. Hal ini menghasilkan efek utama analgesia. Selain itu, terdapat efek samping yang tidak diinginkan, termasuk hiperalgesia, depresi pernapasan, dan penekanan kekebalan tubuh. Reseptor opioid juga diketahui memberi sinyal perekrutan β Arr2 setelah fosforilasi Domain C-Terminal reseptor, yang dimediasi oleh *G-protein-coupled receptor kinase* (GRK). Hal ini mengarah pada serangkaian hasil pensinyalan yang berbeda dan endositosis reseptor yang dimediasi clathrin. Proses ini diketahui membuat reseptor menjadi peka kembali dan merupakan kontributor utama terhadap fenomena toleransi (Gambar 5). Pensinyalan β Arr2 telah terbukti terlibat pada banyak efek samping penggunaan opioid yang tidak diinginkan (Goff *et al.*, 2023).



Gambar 4. Mekanisme seluler pensinyalan opioid Protein G Heterodimerik dan jalur pensinyalan yang dimediasi Beta-Arrestin 2 (Arr2).

Perhatikan bahwa jalur Arr2 terlibat dalam fenomena toleransi.

Dikutip dari: Goff J, Hina M, Malik N, McLardy H, Reilly F, Robertson M, et al. Can Opioid-Free Anaesthesia Be Personalised? A Narrative Review. *J Pers Med.* 2023;13(3).

2.4.2. Opioid Intraoperatif

Perkembangan opioid sintetik seperti fentanil telah merevolusi anestesi. Selain efek analgesik yang kuat, opioid meningkatkan stabilitas hemodinamik dengan menekan sistem simpatis. ABO dapat menangani pasien kardiovaskular yang rapuh. Pemahaman yang lebih baik mengenai efek samping terkait opioid dan dampak negatifnya terhadap pemulihan pasien telah mendorong pengembangan anestesi seimbang di mana kombinasi analgesik opioid dan nonopioid digunakan untuk meningkatkan hasil bedah. Bersamaan dengan itu, minat terhadap penggunaan obat-obatan yang disebut adjuvan perioperatif

seperti ketamin, klonidin, lidokain, magnesium sulfat, deksametason, antara lain, telah meningkat dengan adanya laporan mengenai sifat analgesik dan antihiperalgesiknya yang bermanfaat (Lavand'homme and Estebe, 2018).

Opioid intraoperatif mencapai stabilitas hemodinamik. Opioid memblokir reaksi simpatik terhadap cedera bedah sambil menjaga tekanan darah dan detak jantung. Opioid merupakan obat yang sangat spesifik untuk menumpulkan respons stres dan reaksi simpatik terhadap sayatan bedah. Opioid intraoperatif berguna untuk mengendalikan nyeri intraoperatif. Opioid intraoperatif berkontribusi meningkatkan hasil pascabedah dalam hal analgesia dan pemulihan. Namun ada efek samping yang berhubungan dengan pemberian opioid intraoperatif yaitu neuroadaptasi, toleransi akut dan aktivasi proses pronosiseptif yang disebut hiperalgesia terinduksi opioid mengganggu kemampuan opioid untuk memberikan analgesia jangka panjang (Lavand'homme and Estebe, 2018).

Penggunaan opioid dalam dosis yang luas dan tinggi pada perioperatif mempunyai keterbatasan: efektivitas yang lebih rendah pada nyeri saat bergerak, efek samping yang bergantung pada dosis, yang dapat sangat melumpuhkan pasien dan menunda rehabilitasi pascabedah, hiperalgesia yang bergantung pada dosis, sumber paradoks akut, dan nyeri kronis, imunomodulasi yang mungkin berdampak negatif pada patologi infeksi atau kanker dan menimbulkan neurotoksisitas. Peresepan kombinasi analgesik dari kelas yang berbeda dan/atau teknik anestesi regional direkomendasikan untuk mengoptimalkan pengendalian nyeri analgesia sekaligus membatasi efek samping yang tidak diinginkan yang disebabkan oleh perbedaan masing-masing agen analgesik. ATO dapat dilakukan (Beloil, 2019).

2.5. ATO

2.5.1. Indikasi Khusus ATO

Pasien yang mendapat manfaat dari jenis ATO adalah pasien yang paling sensitif terhadap efek samping opioid yang merugikan terutama pada pasien obesitas dan pasien yang menderita gagal napas. Pemberian morfin berhubungan dengan siklus pernafasan yang tidak normal (depresi pernafasan bergantian dengan obstruksi jalan nafas). Hal ini diperparah dan diperburuk pada pasien obesitas dengan sindrom apnea tidur. ATO juga bermanfaat pada pasien dengan insufisiensi pernafasan atau bronkopneumopati obstruktif. Pasien lain yang menderita nyeri kronis dan/atau mengonsumsi opioid sebelum operasi menjadi subpopulasi lain yang mendapat manfaat paling banyak dari ATO. Pasien-pasien tersebut berisiko lebih tinggi mengalami nyeri akut pascabedah yang lebih hebat dan lebih parah saat mengonsumsi lebih banyak opioid pascabedah. Penggunaan ATO dapat mengurangi aktivasi reseptor NMDA dan hiperalgesia yang diinduksi opioid sehingga mengurangi nyeri akut dan kronis pascabedah serta kebutuhan opioid pascabedah (Beloil, 2019).

Opioid juga dilaporkan merusak proliferasi sel, peradangan, angiogenesis dan respon imun yang dapat terlibat dalam evolusi tumor. Namun, interaksi dan mekanisme seluler yang terlibat dalam peran opioid dalam kekambuhan kanker sangatlah kompleks dan masih belum sepenuhnya dipahami, karena nyeri itu sendiri bersifat immunosupresif. Tidak ada bukti berbasis bukti yang tersedia saat ini yang secara resmi menyarankan bahwa opioid harus dihindari selama operasi kanker (Beloil, 2019).

2.5.2. Obat yang Digunakan pada ATO

ATO adalah pendekatan multimodal untuk menginduksi anestesi tanpa menggunakan obat opioid. Obat-obatan yang digunakan untuk ATO antara lain anestesi lokal. Lidokain adalah anestesi golongan tengah lokal yang menghambat saluran natrium

dan reseptor N-metil-D-aspartat (Cha *et al.*, 2023). ATO didasarkan pada konsep yang sama, karena satu obat tidak akan menggantikan opioid. Kombinasi obat-obatan dan/atau tekniklah yang memungkinkan anestesi umum berkualitas baik tanpa memerlukan opioid. Asosiasi tersebut dapat menggabungkan antagonis NMDA (ketamin, lidokain, magnesium sulfat), penghambat saluran natrium (anestesi lokal (LA), obat anti inflamasi (NSAID, deksametason, anestesi lokal) dan agonis alfa-2 (dexmedetomidine, clonidine). Karena alasan toksisitas, semua obat/teknik ini tidak akan diberikan secara bersamaan kepada pasien yang sama (Beloeil, 2019).

ATO adalah anestesi multimodal yang menggabungkan obat dan/atau teknik berbeda. Anestesi/analgesia regional merupakan teknik terbaik untuk mengurangi atau menghindari opioid intraoperatif. Penyumbatan aferensi nosiseptif dapat dipastikan dengan anestesi/analgesia regional dan manfaatnya telah lama dibuktikan dalam literatur. Ketika anestesi regional tidak dapat digunakan, banyak obat anestesi lain yang menghambat sistem simpatis dan mengurangi penggunaan opioid perioperatif yaitu:

1. Lidokain intravena yang diberikan secara intravena memblokir saluran natrium dan pelepasan neuron perifer yang tereksitasi oleh rangsangan nosiseptif, menghambat reseptor NMDA dan memiliki sifat antiinflamasi. Semua efek ini secara klinis diterjemahkan menjadi manfaat analgesik, penghematan morfin, penurunan lama rawat inap, pemulihan transit lebih awal, penurunan kejadian mual dan muntah, serta rehabilitasi pascabedah yang lebih cepat.
2. Ketamin, dengan melawan reseptor NMDA, ketamin mencegah hiperalgesia pascabedah. Beberapa meta-analisis telah melaporkan efek menguntungkan ketamin pada intensitas nyeri pascabedah, pengurangan penggunaan opioid sebelum dan sesudah operasi, dan pengurangan nyeri kronis pascabedah. Ketamin juga membantu dalam mengurangi variabilitas tekanan darah intraoperatif.
3. Magnesium sulfat adalah antagonis nonkompetitif reseptor NMDA dengan menghambat aliran kalsium intraseluler. Buktinya masih kurang, namun beberapa penelitian menunjukkan hemat morfin ketika magnesium diberikan intraoperatif. Selain itu, metaanalisis baru-baru ini melaporkan bahwa magnesium secara signifikan mengurangi variabilitas denyut jantung intraoperatif.
4. Obat antiinflamasi (deksametason dan NSAID) juga berguna saat menghindari opioid. NSAID memungkinkan penghematan sekitar 50% pada morfin, yang menghasilkan penurunan PONV, sedasi dan durasi ileus pascabedah, serta peningkatan skor nyeri dibandingkan dengan morfin saja. Penghematan morfin ini adalah yang paling menarik bila dibandingkan dengan analgesik non-morfin lain yang digunakan dalam praktik saat ini (nefopam, parasetamol). Efek hemat morfin NSAID lebih penting dibandingkan parasetamol dan nefopam.
5. Obat yang menjamin stabilitas hemodinamik: Opioid telah digunakan karena memberikan stabilitas hemodinamik yang baik. Telah ditunjukkan beberapa kali bahwa ketidakstabilan hemodinamik intraoperatif berhubungan dengan peningkatan morbiditas pascabedah. Oleh karena itu, seperti yang dinyatakan oleh P Forget, strategi apa pun yang berorientasi pada pengurangan penggunaan opioid juga harus meminimalkan respons simpatis yang dipicu oleh pembedahan. Agonis alfa-2 (clonidine, dexmedetomidine (Dex)) telah diusulkan untuk memastikan stabilitas dengan mengizinkan blokade simpatik langsung. Berkat karakteristik farmakologisnya (sedasi, hipnosis, ansiolisis, simpatolisis, dan analgesia), obat ini merupakan bahan pembantu yang menarik untuk analgesia/anestesi multimodal. Efek antinoseptifnya disebabkan oleh stimulasi reseptor adrenergik alfa-2 yang terletak di sistem saraf pusat. Sifat analgesik, antiemetik dan ansiolitik dari clonidine telah diketahui dengan baik. Penggunaannya terbatas karena penundaan kerja yang

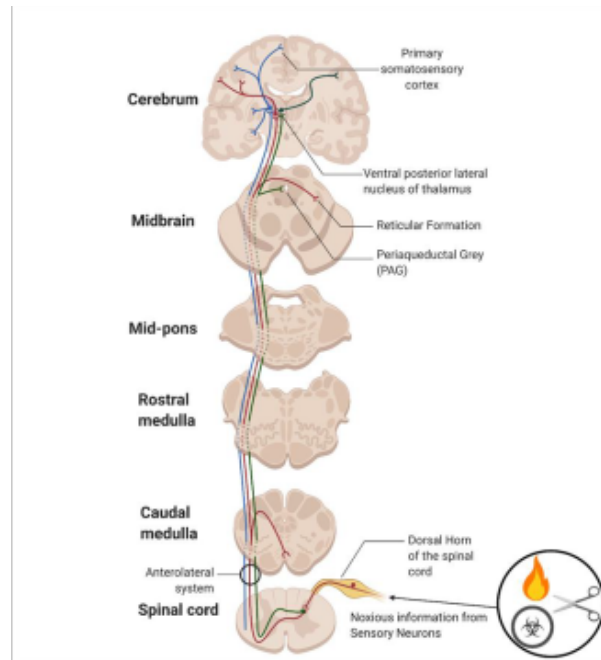
lama (20 menit) dan waktu paruh yang lama (15 jam). Dexmedetomidine adalah agonis reseptor alfa-2 yang lebih selektif. Keterlambatan kerjanya lebih pendek (6 menit) dan waktu paruhnya lebih pendek (2 jam) dibandingkan klonidin. Dalam hal efek samping, kedua obat tersebut berhubungan dengan risiko hipotensi dan bradikardia. Penghematan morfin dari dexmedetomidine Dex 3 kali lebih besar dibandingkan dengan clonidine. Hal ini tidak terkait dengan efek sedatif yang menunda rehabilitasi pascabedah. Namun, penggunaan dexmedetomidine Dex dikaitkan dengan risiko bradikardia pascabedah yang lebih tinggi (Goff *et al.*, 2023).

2.5.3. Protokol ATO

Menurut penelitian dalam praktik klinis, versi modifikasi teknik ATO oleh Mulier paling banyak digunakan. Protokol ATO terdiri dari pemberian pregabalina atau gabapentin dan midazolam pra operasi sebagai premedikasi minimal 1 jam sebelum operasi di bangsal. Induksi ATO biasanya dimulai dengan campuran anestesi dexmedetomidine 10 hingga 20 menit sebelum intubasi. Namun, untuk mencapai simpatolisis yang adekuat, dianjurkan juga melakukan koinduksi analgesia dan anestesi dengan infus ketamin dan lidokain dosis rendah 10 menit sebelum intubasi. Karena intubasi adalah salah satu rangsangan yang paling berbahaya, intubasi dilakukan dengan dosis bolus tambahan propofol anestesi intravena dan pelepas otot dengan dosis sesuai dengan berat badan ideal. Pemeliharaan ATO dilakukan dengan campuran obat yang sama (dexmedetomidin, ketamin, lidokain) dan anestesi inhalasi dosis rendah dengan tujuan mencapai konsentrasi alveolar minimum 0,5-1 vol.% dan hipnosis intraoperatif tanpa mengingat konsekuensi menurut bispectral pemantauan indeks. Kecuali campuran ATO ini tidak cukup untuk mencapai analgesia dan anestesi yang memuaskan, infus magnesium dapat ditambahkan sebagai ko-analgesik lebih lanjut. Jika operasi yang memerlukan blokade neuromuskular pasien dilakukan (seperti operasi laparoskopi perut atau ginekologi atau bariatrik), direkomendasikan, sesuai dengan protokol Mulier ATO, untuk mempertahankan kelumpuhan otot dalam dengan infus pelepas otot sesuai dengan pemantauan “train of four” sampai akhir operasi dan membalikkannya dengan tepat pada jahitan kulit. ATO biasanya dihentikan 20 menit sebelum muncul. Antiemetik diberikan bersamaan dengan deksametason bolus dosis 8 mg sebagai analgesik tambahan. Selain itu, analgesia intravena dengan parasetamol atau NSAID dimulai, dan disarankan untuk melakukan infiltrasi anestesi lokal pada lokasi pembedahan. Analgesia penyelamatan tambahan dengan metamizole diberikan sesuai dengan stabilitas hemodinamik pasien dan skala analog visual setelah sadar dari anestesi (Sakan *et al.*, 2023).

2.5.4. Nosisepsi pada ATO

Nyeri digambarkan sebagai pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan terkait dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial. Nyeri berbeda dari nosisepsi, yang merupakan pengkodean rangsangan berbahaya dalam SSP, yang dikembangkan sebagai kemampuan evolusioner yang memungkinkan organisme mengasosiasikan rangsangan yang berpotensi membahayakan dengan pengalaman negatif. Nosiseptor, sejenis neuron aferen sensorik, mengubah rangsangan berbahaya menjadi sinyal listrik dan dapat diklasifikasikan sebagai serabut A atau C. Serabut A mempunyai banyak mielin, sehingga memungkinkan konduksi cepat (5–30 m/s) sinyal saraf yang terlokalisasi dengan baik: nyeri pertama. Serabut C tetap tidak bermielin dan mempunyai konduksi yang lebih lambat (0,4–1,4 m/s): nyeri kedua. Nyeri kedua ditandai dengan sensasi terbakar yang tidak terlokalisasi dan berlangsung lama (Gambar 7) (Goff *et al.*, 2023).



Gambar 5. Ilustrasi saluran nosiseptif utama

Dikutip dari: Goff J, Hina M, Malik N, McLardy H, Reilly F, Robertson M, et al. Can Opioid-Free Anaesthesia Be Personalised? A Narrative Review. *J Pers Med*. 2023;13(3).

Pada Gambar 6, saluran spinotalamik (STT, biru) memungkinkan lokalisasi nyeri. Traktus Spinoreticular (SRT, merah) lebih sulit dipahami dan kurang dipahami; Namun, hal ini mungkin berperan dalam perubahan tingkat perhatian dalam respons nyeri karena mengikuti saluran yang sama dengan STT. SRT juga memproyeksikan ke area *Formasi Reticular* (RT) yang diketahui berhubungan dengan pembentukan pola kebiasaan. Saluran Spinomesencephalic (SMT, hijau) bertanggung jawab atas modulasi dan penghambatan nyeri. Serabut di SMT juga memproyeksikan ke area *Periaqueductal Grey* (PAG), yang diketahui bertanggung jawab untuk mengendalikan nyeri melalui aktivasi neuron pelepas enkefalin (Goff *et al.*, 2023).

2.5.5. Manfaat ATO

Alasan ATO adalah untuk menghindari efek samping opioid, yang dapat berdampak pada hasil pascabedah pasien. Pemulihan yang lebih baik diharapkan pada pasien yang menjalani ATO (Cha *et al.*, 2023). Pemberian opioid perioperatif menyebabkan efek samping seperti mual-muntah, pruritus, konstipasi, retensi urin, sedasi dan depresi pernapasan yang mengancam jiwa. Opioid juga mengganggu pola tidur dan dapat memicu delirium pascabedah. Akibatnya, strategi hemat opioid perioperatif mempercepat pemulihan. ATO membantu mengurangi terjadinya efek samping awal akibat opioid dan menjadikan opioid sebagai analgesik pada periode pascabedah. ATO meningkatkan analgesia dini pascabedah. Di satu sisi, pemberian opioid intraoperatif dengan cara yang berhubungan dengan dosis menginduksi toleransi akut pascabedah dan fenomena yang disebut OIH, yang memperburuk nyeri dan meningkatkan penggunaan analgesik opioid pascabedah. Sebaliknya, setiap strategi hemat opioid intraoperatif, misalnya analgesia lokoregional, ketamin, klonidin, antara lain, dikaitkan dengan peningkatan analgesia pascabedah termasuk penggunaan agonis β -adrenergik, yang tidak memiliki sifat analgesik intrinsik (Lavand'homme and Estebe, 2018).

ATO tidak hanya dapat mengurangi ketergantungan anestesi pada opioid tetapi juga dapat diintegrasikan ke dalam pendekatan yang lebih personal. Oleh karena itu, efek samping anestesi secara umum dapat dikurangi. Personalisasi ATO tidak hanya melibatkan pilihan obat, tetapi juga dosis obat tersebut. ATO memberikan peluang untuk

menyesuaikan anestesi berdasarkan tujuan yang berpusat pada pasien, terutama dalam proses pengambilan keputusan bersama (misalnya, pemulihan dini dan pengendalian gejala). Penyakit penyerta dan prosedur tertentu membuat pasien sangat rentan terhadap efek samping terkait opioid. Bagi pasien lain, efektivitas opioid tidak dapat diprediksi, misalnya pasien sudah memiliki toleransi atau ketergantungan pada opioid sebelum operasi. Hal ini dapat menginformasikan potensi indikasi spesifik ATO, asalkan indikasi tersebut dimasukkan ke dalam pendekatan yang dipersonalisasi. Anestesi yang dipersonalisasi dengan menggunakan berbagai pendekatan (termasuk genotipe dan fenotipe serta pengambilan keputusan bersama) dapat membantu memprioritaskan perkembangan di masa depan (Goff *et al.*, 2023).

2.6. IL-6

2.6.1. Peran IL-6

IL-6 adalah sitokin pleiotropik proinflamasi dengan berat molekul rendah 26 kDa dengan 185 asam amino yang diproduksi oleh banyak jenis sel termasuk neutrofil, makrofag, monosit, fibroblas, sel endotel, limfosit, dan sel tumor (Macciò and Madeddu, 2012). IL-6 merupakan sitokin proinflamasi yang berperan penting dalam pengembangan, diferensiasi, regenerasi dan degenerasi neuron yang bertindak sebagai molekul dengan potensi menguntungkan dan merusak. IL-6 dapat memberikan tindakan yang sepenuhnya berlawanan yang memicu kelangsungan hidup saraf setelah cedera atau menyebabkan degenerasi saraf dan kematian sel pada gangguan seperti penyakit Alzheimer (Kummer *et al.*, 2021). IL-6 mempunyai peran besar dalam respon inflamasi terhadap keganasan, trauma dan pembedahan, menginduksi efek lokal dan sistemik yang berupaya membatasi cedera dan tampaknya terlibat langsung dalam gejala sepsis, kegagalan multiorgan dan syok septik. IL-6 merupakan penanda awal kerusakan jaringan yang sensitif, dan merupakan sitokin proinflamasi utama yang bertanggung jawab untuk menginduksi respon fase akut (Abdelhamid *et al.*, 2015).

2.6.2. Kadar IL-6 Pascamastektomi

Kadar IL-6 serum telah terbukti berubah selama prosedur pembedahan (sebagai respons terhadap trauma) serta selama anestesi. Kadar IL-6 serum pada tingkat sebelum operasi tidak dapat dideteksi pada subjek penelitian, namun pascabedah, kadar serum lebih tinggi pada pasien dengan anestesi opioid menandakan bahwa IL-6 merupakan indikator tingkat kerusakan jaringan. Kadar serum IL-6 dapat menjadi penanda kerusakan jaringan yang berguna karena telah dilaporkan bahwa IL-6 berkorelasi dengan waktu operasi, derajat trauma, dan komplikasi klinis pascabedah (Campos-Pérez *et al.*, 2022).

Perempuan yang menjalani mastektomi menunjukkan IL-6 lebih tinggi dibandingkan tanpa operasi. Mastektomi melibatkan pengangkatan jaringan dalam jumlah yang jauh lebih besar serta durasi pembedahan dan anestesi yang lebih lama dibandingkan lumpektomi. Cedera jaringan yang lebih luas dapat menyebabkan tingkat penanda inflamasi sistemik pascabedah yang lebih tinggi. Mekanisme inflamasi terlibat dalam kemungkinan lebih tinggi terjadinya sindrom nyeri pascamastektomi (Radin *et al.*, 2022).

IL-6 disekresi dari monosit dan makrofag yang diaktifkan. Kadar IL-6 serum meningkat secara signifikan pada 48 jam setelah mastektomi dibandingkan dengan 24 jam dan kontrol sehat, yang menunjukkan bahwa IL-6 penting pada tahap akhir peradangan luka. Kadar IL-6 pada cairan luka lebih tinggi dibandingkan kadar serumnya; Sementara itu, tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar IL-6 cairan luka antara 24 jam dan 48 jam pascabedah, yang menunjukkan bahwa IL-6 penting dalam proses inflamasi dan penyembuhan. Rasio IL-6 cairan luka terhadap serum lebih tinggi pada 24 jam dibandingkan 48 jam, yang menunjukkan bahwa IL-6 lebih banyak diproduksi secara lokal dalam jumlah besar selama 24 jam dibandingkan serum. Ada peningkatan kadar serum IL-

6 setelah mastektomi. Perubahan ini berlangsung lama dan mewakili respons tubuh secara keseluruhan terhadap trauma bedah selain respons inflamasi lokal di lokasi operasi. IL-6 mencapai puncaknya pada hari pertama pascabedah, diikuti dengan penurunan yang signifikan pada hari ke 3 berhubungan dengan pelepasannya setelah respon inflamasi awal. Kadar IL-6 pada luka subjek normal menunjukkan penurunan progresif dari hari ke-1 hingga hari ke-5 pascabedah. IL-6 telah terbukti membantu penyembuhan luka melalui regulasi gen yang terlibat dalam ekspresi faktor pertumbuhan. Selain itu, reseptor IL-6 terlarut eksogen-a dapat menginduksi produksi IL-6, MMP-1, dan MMP-2 dalam sel stroma sumsum tulang. Oleh karena itu, IL-6 dapat mengatur ekspresi MMP-9 dan MMP-2 dalam penyembuhan luka setelah mastektomi (Al-Gaithy, 2012).

IL-6 memiliki dampak besar pada hasil pascabedah karena kadarnya meningkat pada pasien kanker payudara. IL-6 yang berlebihan, baik dalam sirkulasi maupun dalam lingkungan mikro tumor payudara, dikaitkan dengan hasil klinis yang buruk pada kanker payudara. IL-6 menstimulasi sekresi protein C-reaktif (CRP) dari hati, yang kini dianggap sebagai biomarker penting untuk status proinflamasi pada beberapa penyakit termasuk kanker. Baik IL-6 dan CRP ditemukan meningkat pada berbagai penyakit inflamasi dan keganasan dan kadarnya berkorelasi dengan luasnya penyakit. Serum IL-6 dilepaskan dalam beberapa menit oleh leukosit darah dan terus-menerus terdeteksi dalam darah tepi; oleh karena itu, peningkatan IL-6 mencerminkan besarnya trauma bedah. Pada 24 hingga 36 jam pascabedah, kadar IL-6 dalam plasma menurun ke nilai sebelum operasi karena penurunan produksi. Hal ini diyakini merangsang stimulasi auto dan parakrin dari proliferasi sel tumor, selain menjadi penanda prognostik independen untuk bertahan hidup pada pasien kanker payudara metastatik (Abdelhamid *et al.*, 2015).

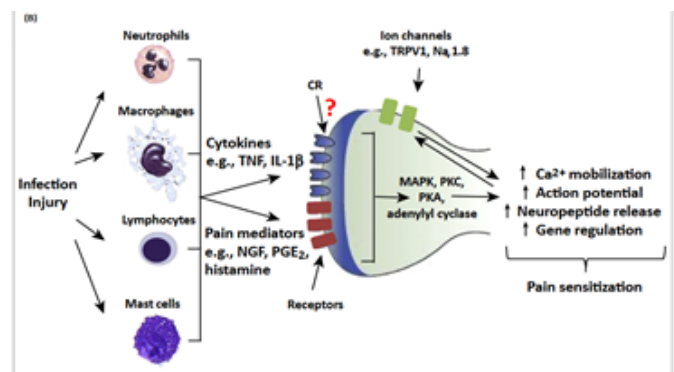
2.6.3. Hubungan IL-6 dan Nyeri

Jaringan sinovial yang sehat mengandung neuron simpatis yang terletak di sekitar jaringan pembuluh darah yang mengontrol aliran darah articular, serta serabut C (serat nosiseptif) yang tidak bermielin yang bertanggung jawab dalam transmisi nyeri jika terjadi kerusakan jaringan potensial, dan juga berpotensi pada kondisi inflamasi. Sendi disuplai oleh cabang saraf dari otot yang bekerja pada sendi yang mempersarafi kapsul fibrosa, dengan beberapa neuron mencapai membran sinovial dan meluas ke lapisan intima. Peran penting IL-6 dalam nyeri yang diinduksi perifer. Misalnya, pada manusia IL-6 dengan cepat diproduksi dalam konsentrasi tinggi di lokasi luka bedah. Kadar serum berkorelasi dengan besarnya cedera, dan derajat peningkatan IL-6 tampaknya berkorelasi dengan besarnya nyeri. IL-6 berperan dalam regenerasi neuron dan kelangsungan hidup saraf, dan bahwa saraf yang terluka yang telah beregenerasi, khususnya mekanoreseptor, dapat menunjukkan peningkatan sensitivitas. Dalam keadaan tertentu seperti peradangan, kerusakan saraf, dan/atau stimulasi terus-menerus, pertumbuhan adrenergik dapat terjadi, yang terkait dengan peningkatan sensitivitas terhadap rangsangan mekanis. IL-6 mampu menginduksi pertumbuhan serabut saraf sebagai respons terhadap cedera neuron perifer secara in vivo dan in vitro, dan pada kultur hipokampus secara in vitro. Peran IL-6 dalam memediasi hiperalgesia mekanis dibuktikan oleh peningkatan regulasi serabut C yang menghasilkan nyeri mekanoreseptor yang tidak terlokalisasi (Sebba, 2021).

Efek IL-6 pada sistem saraf tidak terbatas pada stimulasi saraf tepi dan transmisi tulang belakang; ada peran kunci IL-6 dalam pemrosesan dan peningkatan nyeri sentral di sumsum tulang belakang dan otak. Nyeri yang dialami di pusat otak yang lebih tinggi jelas dimoderasi oleh status psikologis dan pertimbangan psikososial terkait erat dengan proses nyeri perifer dan sentral. IL-6 terdapat dalam sel glial dan neuron dan, karena pleiotropismenya, semua sel rentan terhadap transmisi IL-6, termasuk neuron dan sel glial sumsum tulang belakang dan ganglia akar dorsal (DRG). Sel-sel ini tidak hanya mengekspresikan reseptor tetapi neuron, astrosit, dan mikroglia juga memproduksi IL-6

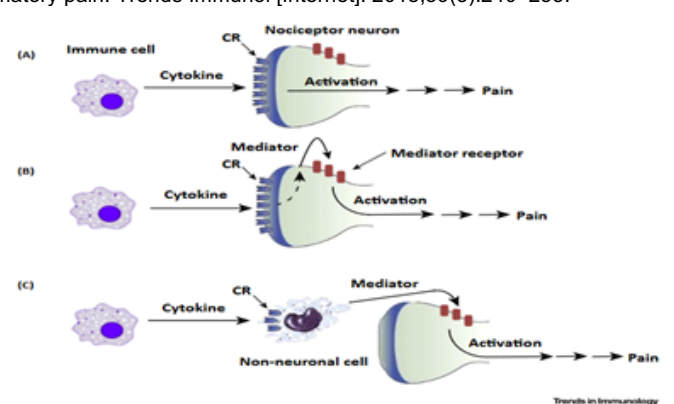
sehingga jika IL-6 meningkat di sumsum tulang belakang dan DRG dalam berbagai model nyeri non-inflamasi. Selain itu, IL-6 yang bersirkulasi juga meningkat dapat melewati sawar darah-otak untuk mengakses SSP, terutama ketika hal ini terganggu selama keadaan peradangan kronis. IL-6 mempunyai efek pada DRG, yang dianggap sebagai sumber amplifikasi nyeri nosiseptif. Badan sel neuron sensorik perifer terletak di dalam DRG, dimana bagian perifer akson meluas ke pinggiran tubuh dan bagian tengah meluas ke SSP sehingga memungkinkan transmisi informasi sensorik perifer, termasuk informasi nosiseptif, ke sistem saraf pusat (Sebba, 2021).

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 ganglion akar dorsal (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 (Cook *et al.*, 2018). Sitokin termasuk TNF dan interleukinon berperan penting dalam efek pro-inflamasi yang kuat yang menyebabkan hiperalgesia, serta dalam berinteraksi sinergis setelah kontak dengan NGF (Gambar 7) (Yam *et al.*, 2018).



Gambar 6. Sistem kekebalan tubuh dan aktivasi nosiseptor

Dikutip dari: Cook AD, Christensen AD, Tewari D, McMahon SB, Hamilton JA. Immune cytokines and their receptors in inflammatory pain. Trends Immunol [Internet]. 2018;39(3):240–255.



Gambar 7. Sitokin Kekebalan tubuh dan aktivasi nosiseptor dalam nyeri

Dikutip dari: Cook AD, Christensen AD, Tewari D, McMahon SB, Hamilton JA. Immune cytokines and their receptors in inflammatory pain. Trends Immunol [Internet]. 2018;39(3):240–255.

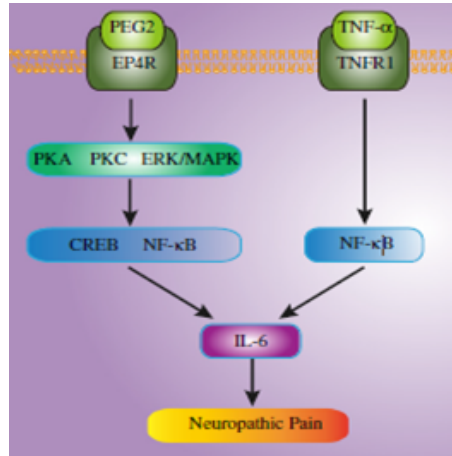
Pada Gambar 8 dijelaskan skematis dari pilihan potensial langsung atau tidak langsung untuk aktivasi nosiseptor yang dimediasi sitokin dalam generasi dan perawatan nyeri. (A) Aktivasi langsung neuron oleh sitokin dengan reseptornya (CR) pada neuron. (B) Adapun (A) tetapi mediator yang diturunkan dari neuron endogen diperlukan untuk mengaktifkan nosiseptor melalui mekanisme autokrin atau parakrin. (C) Tindakan tidak langsung melalui mediator dari sel non-neuronal tetangga yang diaktifkan sitokin. Jika CR diekspresikan pada neuron, maka kombinasi (A) dan (C) dapat terjadi, yaitu, sitokin dapat bertindak pada neuron baik secara langsung (A) dan tidak langsung melalui mediator lain yang dihasilkan seperti pada (C) (Cook *et al.*, 2018).

2.6.4. Peran IL-6 pada Perkembangan Kanker

Kanker payudara merupakan salah satu penyebab utama kematian pada wanita. Selama beberapa dekade terakhir, upaya intensif telah dilakukan untuk mengungkap patogenesis kanker payudara. IL-6 merupakan faktor pleiotropik yang memiliki peran penting dalam pertahanan imunitas pejamu dan stres akut. Selain itu, berbagai penelitian telah mengidentifikasi peran fisiologis dan patologis IL-6 dalam peradangan, kekebalan tubuh, dan kanker. Baru-baru ini, beberapa antibodi monoklonal yang ditargetkan pada jalur pensinyalan IL-6 telah dikembangkan untuk terapi kanker dan kekebalan. Kombinasi antibodi penghambat IL-6 dengan obat penghambat jalur lain telah menunjukkan hasil yang menjanjikan baik dalam uji praklinis maupun klinis. Tinjauan ini berfokus pada penelitian yang muncul mengenai hubungan kuat antara regulasi inflamasi dan imunitas yang dimediasi IL-6/IL-6R pada kanker, terutama pada kanker payudara (He *et al.*, 2022).

IL-6 berperan dalam memediasi nyeri neuropatik yang berhubungan dengan kanker, cedera saraf tepi, cedera sumsum tulang belakang, neuropatik perifer akibat kemoterapi, dan nyeri inflamasi. Patogenesis nyeri neuropatik pada gangguan neuroimunologis sangat kompleks, jalur pensinyalan JAK/STAT3 dan MAPK yang diinduksi oleh IL-6 bisa menjadi jalur umum yang mendasarinya. Peningkatan kadar IL-6 di sumsum tulang belakang menyebabkan aktivasi cepat jalur transduksi sinyal JAK/STAT3 di mikroglia sumsum tulang belakang. Nyeri neuropatik yang diinduksi kemoterapi karena IL-6 juga berhubungan dengan aktivasi jalur JAK, yang kemudian memicu sinyal downstream PI3K dan saluran vanilloid potensial reseptor transien tipe 1 (Serizawa *et al.*, 2021).

Pada nyeri neuropatik, IL-6 merupakan komponen penting dari triad neuroinflamasi yang diaktifkan di lokasi cedera saraf diregulasi dalam berbagai model praklinis nyeri neuropatik seperti cedera saraf perifer, nyeri kanker, dan neuropatik perifer diabetik. Setelah cedera saraf, sel-sel kekebalan bahkan menyerang ruang antara sel glia satelit dan badan sel saraf di dalam ganglion akar dorsal. Sel-sel ini melepaskan sitokin proinflamasi yang dapat menghasilkan aktivitas impuls ektopik pada neuron sensorik. Tingkat IL-6 berkorelasi baik dengan perkembangan hiperalgesia termal dan hipersensitivitas mekanik (allodynia). IL-6 mengontrol rangsangan neuron, ekspresi dan fungsi saluran ion serta respons terhadap rangsangan termal dan mekanis, dan melalui transduser sinyalnya gp130 menyadarkan nosiseptor, mengatur ekspresi dan fungsi saluran ion dan terlibat secara kritis dalam nyeri neuropatik (Gambar 9) (Kummer *et al.*, 2021).



Gambar 8. Skema mekanisme upstream dalam nyeri neuropatik

Dikutip dari: Zhou YQ, Liu Z, Liu ZH, Chen SP, Li M, Shahveranov A, et al. IL-6: an emerging regulator of pathological pain. J Neuroinflammation [Internet]. 2016;13(1):1–9.

2.6.5. Peran IL-6 pada Nyeri Kanker

IL-6 punya peran penting dalam berbagai aspek perilaku tumor termasuk proliferasi sel, migrasi, invasi, diferensiasi, dan angiogenesis (Zhou *et al.*, 2016). Status inflamasi kanker yang persisten menghasilkan produksi berbagai sitokin dan kemokin yang bekerja pada nosiseptor sehingga menyebabkan hipernosisepsi. IL-6 yang berperan mendorong invasi jaringan/transisi epitel ke mesenkim, menginduksi protein fase akut, memberikan efek pada sel B dan menginduksi sel Th17 pada kanker payudara (Fasoulakis *et al.*, 2018). IL-6 menginduksi utama respon inflamasi, mempunyai peran utama dalam patologi dan angiogenesis kanker. Sel karsinoma dari payudara terbukti berpotensi mengekspresikan IL-6. Reseptor IL-6 selanjutnya diekspresikan pada membran sel payudara. IL-6 memiliki kemampuan untuk meningkatkan regulasi protein anti-apoptosis atau menginduksi konglomerasi sitokin pro-angiogenik. IL-6 memicu produksi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) di lini sel. Proses pertumbuhan neoplastik yang sedang berlangsung juga dapat ditunjukkan dari kadar serum IL-6 (Fasoulakis *et al.*, 2018).

IL-6 dapat diinduksi sendiri di beberapa sel tumor, sehingga mendorong pertumbuhan sel tumor (Liu, Gao and Lin, 2021). IL-6 diproduksi oleh beberapa jenis sel, termasuk makrofag terkait tumor, sel penekan turunan myeloid, sel T CD4+, dan fibroblas, dan kemudian secara langsung atau tidak langsung mempengaruhi inisiasi dan perkembangan tumor. IL-6 juga menginduksi faktor-faktor seperti bcl2, bcl-XL, matriks metalloproteinase, faktor pertumbuhan fibroblas dasar, dan faktor pertumbuhan endotel vaskular untuk meningkatkan kelangsungan hidup tumor, invasi, metastasis, dan angiogenesis. Selain itu, IL-6 memiliki aktivitas antitumor dengan mendorong infiltrasi sel T efektor CD8+ ke dalam stroma tumor dan perdagangan limfosit ke kelenjar getah bening. Oleh karena itu, kadar IL-6 merupakan faktor prognostik penting pada beberapa jenis kanker, termasuk kanker payudara (Lin *et al.*, 2015).

2.7. Perbandingan antara ATO dan ABO

ATO menawarkan kontrol hemodinamik yang lebih baik, penilaian lapangan bedah endoskopi, pembacaan NRS yang lebih rendah dan dosis parasetamol, memberikan pilihan anestesi yang lebih baik untuk lansia yang menjalani operasi bahu arthroscopic atau komplikasi pascabedah lainnya (Khaled *et al.*, 2023). Pada penelitian (Yu *et al.*, 2023) membandingkan efikasi ATO dan ABO pada kolesistektomi laparoskopi dengan hasil bahwa skor VAS pada 2 jam dan 8 jam pascabedah dan denyut jantung pada pemasangan masker laring saluran napas pada kelompok ATO secara signifikan lebih rendah dibandingkan pada kelompok ABO (Yu, 2023).

Mekanisme kerja selama protokol ATO lebih kompleks dibandingkan dengan tindakan tunggal pada reseptor opioid dalam protokol ABO. Ada tindakan spesifik pada target yang berbeda. Ketamine bekerja pada reseptor N-methyl-D-aspartate (NMDA), dexmedetomidine bekerja pada reseptor alpha-2 agonis (α -2), dan lidokain memblokir saluran natrium berpintu tegangan. Namun, efek analgesik tidak hanya disebabkan oleh target spesifik ini, seperti yang dijelaskan pada ketamin. Seperti NSAID dan glukokortikoid (deksametason), obat ini juga memiliki efek antiinflamasi langsung, yang dapat mengurangi sindrom respons inflamasi sistemik (SIRS). SIRS ini dapat menyebabkan sindrom sensitisasi sentral (CSS). CSS dapat dikaitkan dengan aktivasi makro dan mikroglial secara langsung atau tidak langsung, sebagai konsekuensi dari perubahan sawar darah-otak. CSS dapat menyebabkan gangguan neurokognitif. Efek tidak langsung pada peradangan dengan menghalangi reaktivitas kardiovaskular diamati dengan bradikardia karena aksi agonis α -2. Efek ini juga telah dilaporkan pada penggunaan beta-blocker. Namun, berbeda dengan beta-blocking, bradikardia yang diamati dengan agonis α -2 dapat dengan mudah diobati dengan obat atropin atau vasokonstriktor (fenilefrin dan epinefrin) (Estebe *et al.*, 2021).

Di antara opioid, fentanil, alfentanil, sufentanil, dan remifentanil umumnya dipilih untuk analgesia, sedasi, stabilitas hemodinamik, serta pelemahan respons stres selama anestesi. Namun, pemberian opioid terkadang diketahui menyebabkan perubahan sensitivitas nyeri yang tidak terduga, seperti hiperalgesia yang diinduksi opioid (OIH) atau toleransi. Hiperanalgesia didefinisikan sebagai peningkatan respons nyeri terhadap stimulus berbahaya, dalam hal ini disebabkan oleh penggunaan opiat. Adanya OIH akan menjadi tantangan klinis tidak hanya dalam manajemen nyeri kanker kronis, namun juga nyeri perioperatif. Selain OIH, pemberian opioid juga dapat menyebabkan toleransi, yang didefinisikan sebagai penurunan respons terhadap efek analgesik obat seiring berjalannya waktu, yang diikuti dengan hilangnya efikasi analgesik. Sampai saat ini, aktivasi jalur glutaminergik sentral, terutama melalui reseptor N-metil D-aspartat (NMDA), telah dianggap sebagai mekanisme pronosiseptif utama untuk menginduksi OIH (Lee, Lee and Yeomans, 2014).

Penggunaan ATO seperti ketamine yang merupakan antagonis reseptor NMDA mengurangi hiperanalgesia yang diinduksi fentanil. Fasilitasi tulang belakang menurun yang dimediasi melalui perubahan aktivitas sel dalam dan luar dalam medula rostro-ventral (RVM) yang melibatkan sistem NMDA merupakan mekanisme lain yang disarankan untuk menjelaskan OIH. Neuron-neuron ini, yang menonjol ke sumsum tulang belakang dan menunjukkan perubahan aktivitas sebagai respons terhadap rangsangan berbahaya, masing-masing memfasilitasi atau menghambat transmisi nosiseptif. Pemberian ligan reseptor μ -opioid (MOR) mengubah sirkuit menjadi keadaan di luar sel, sedangkan adanya stimulus berbahaya yang berkepanjangan mengubahnya menjadi keadaan di dalam sel (Lee, Lee and Yeomans, 2014).

Selama anestesi, opioid yang termasuk dalam kelompok fentanil (sufentanil dan remifentanil) menghasilkan analgesia yang kuat untuk nyeri akut. Opioid berinteraksi melalui reseptor μ -, δ -, dan κ -, di mana reseptor μ memerlukan perhatian khusus karena merupakan reseptor preferensial untuk opioid eksogen. Seperti opioid dan opiat lainnya, obat dari kelompok ini: fentanil, remifentanil, dan sufentanil, adalah ligan reseptor opioid μ (MOP, μ -opioid peptida) yang termasuk dalam salah satu dari tiga jenis reseptor membran dengan afinitas berbeda terhadap eksogen dan endogen opioid. Reseptor opioid termasuk dalam keluarga reseptor berpasangan G-protein (GPCR). Setelah pengikatan opioid, terjadi perubahan konfigurasi reseptor, yang setelah menempel pada protein G mengaktifkan proses intraseluler dengan penghambatan sintesis cAMP dan

perubahan konfigurasi saluran ionik yang pada akhirnya menyebabkan penghambatan sintesis cAMP pelepasan neurotransmitter dan transmisi sinyal nosiseptif.

Reseptor μ mengirimkan aktivitasnya melalui neuron pra dan pascasinaps. Efek stimulasi reseptor μ mirip dengan opioid, tetapi berbeda dalam aksinya pada tingkat neuron. Jadi, pada bagian prasinaps terjadi penyumbatan saluran kalsium, sedangkan pada bagian pascasinaps terjadi hiperpolarisasi akibat masuknya ion kalium ke dalam sel. Singkatnya, reseptor MOR menghambat masuknya Ca^{++} melalui penyumbatan saluran kalsium pada terminal prasinaps, dan secara pascasinaps menghambat aliran ion K^{+} melalui saluran kalium, sehingga mengurangi frekuensi impuls nyeri.

Opioid bertanggung jawab atas modulasi respon imun akibat pelepasan sitokin dari sel imun sebagai respons terhadap stimulasi reseptor opioid. Sitokin yang dilepaskan menunjukkan aktivitas autopara dan autoendokrin pleiotropik pada kedua jenis respon imun. Agen anestesi opioid dapat memodulasi respon imun yang terganggu pada pasien obesitas melalui mekanisme yang melibatkan ekspresi dan pelepasan sitokin. ABO berkorelasi positif dengan kadar IL-6 serum pada pasien obesitas yang menjalani operasi bypass (Campos-Pérez *et al.*, 2022).

Prosedur pembedahan menyebabkan rasa sakit dan mengaktifkan kaskade inflamasi, melepaskan sitokin proinflamasi. Prosedur pembedahan memicu peningkatan mediator proinflamasi seperti IL-6. Lingkungan mikro yang dihasilkan oleh trauma bedah juga kaya akan spesies oksigen reaktif (ROS), yang dapat menginduksi proses seluler yang mendukung pertumbuhan tumor dan metastasis. Stres oksidatif mengaktifkan jalur inflamasi yang mengarah pada transformasi sel normal menjadi sel tumor, dan mengubah kelangsungan hidup, proliferasi, ketahanan kemoresistensi, resistensi radio, invasi, angiogenesis, dan kelangsungan hidup sel induk tumorigenik. Anestesi dan analgesia dilakukan dengan cara multimodal, pada titik berbeda untuk menghalangi transmisi nyeri dan jalur inflamasi. Di antara kelas terapi, opioid sering digunakan sebagai bahan pembantu dalam anestesi epidural dan tulang belakang (administrasi intratekal), dan dalam anestesi umum. Farmakodinamik obat opioid berkaitan dengan pengikatannya pada reseptor opioid, terutama golongan μ , yang terdapat di sistem saraf pusat (SSP). Sel tumor diperkirakan mengekspresikan reseptor tersebut, dan penggunaannya pada pasien kanker tampaknya mendukung angiogenesis tumor, pertumbuhan tumor, dan penyebaran mikrometastasis. Oleh karena itu, penggunaan opioid dalam operasi kanker diragukan karena hubungannya dengan kemungkinan metastasis dan kekambuhan penyakit. diamati. Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa opioid sebagai morfin dapat mempengaruhi migrasi dan proliferasi sel endotel. Selain itu, morfin, metadon, dan buprenorfin secara signifikan menurunkan aktivitas sitotoksik sel NK, yang bergantung pada IL-12. Morfin meningkatkan perkembangan tumor dan mengurangi kelangsungan hidup pasien karena peningkatan angiogenesis tumor, limfangiogenesis peri-tumor, aktivasi sel mast, dan pelepasan sitokin dan zat P tingkat tinggi pada tumor. Morfin mencegah peningkatan aktivasi makrofag MMP-9 yang diinduksi IL-4 dan aktivasi makrofag M2 yang diinduksi IL-4, sehingga menyebabkan agresivitas tumor yang tinggi (Titon *et al.*, 2024).

ATO adalah teknik hemat opioid, yang berfokus pada analgesia multimodal atau seimbang, mengandalkan tambahan non-opioid dan anestesi regional. ATO diterapkan sebagai bagian integral dari protokol ERAS untuk meminimalkan penggunaan opioid perioperatif dan meningkatkan hasil positif pascabedah. Pada penelitian Lotfy *et al.*, ATO memberikan kontrol hemodinamik intraoperatif yang lebih baik dan menurunkan tingkat sitokin, skor nyeri, dan penggunaan analgesia pascabedah (Lotfy and Ayaad, 2022).

Tingkat sitokin serum dalam sampel yang diperoleh pada akhir operasi secara signifikan lebih tinggi dibandingkan tingkat sebelum operasi pada semua pasien. Temuan ini menggambarkan dampak pembedahan pada lingkungan imun inflamasi dan

mengindikasikan bahwa pembedahan itu sendiri merupakan suatu kondisi inflamasi. Respon inflamasi akibat pembedahan diperkuat dengan penggunaan anestesi umum dan analgesia opioid yang dibuktikan dengan tingkat sitokin yang lebih rendah secara signifikan pada pasien yang menerima ATO dibandingkan dengan pasien yang menerima ABO dan penurunan kadar sitokin. Reaksi inflamasi akibat pembedahan disertai dengan pelepasan sitokin proinflamasi seperti interleukin IL-1 β dan IL-6 serta tumor TNF- α dapat berdampak serius pada hasil pembedahan dan berhubungan dengan keadaan hiperkatabolik yang berkepanjangan, terlepas dari tindakan pembedahan. indikasi dan lesi patologis ditangani (Lotfy and Ayaad, 2022).