

BAB I

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Sectio caesaria (SC) merupakan operasi yang angka penggunaannya mengalami peningkatan terutama pada negara berkembang. Di dunia, sebesar 18 juta operasi SC dilakukan setiap tahunnya. Hal ini membuat manajemen nyeri pasca operasi menjadi penting.^[1]

Nyeri merupakan suatu pengalaman sensorik dan emosional yang dapat mempengaruhi aspek psikologis, sensorik, afektif, kognitif, sosial budaya, dan perilaku.^[2] Nyeri pasca operasi dapat menjadi komorbid yang signifikan pada pasien bedah. Kondisi ini akan berdampak terhadap proses penyembuhan dan kemampuan pasien dalam melakukan aktivitas kesehariannya.^[3]

Nyeri pasca SC umumnya terjadi 12 hingga 36 jam setelah operasi dan membaik pada hari ketiga. Derajat nyeri ini dapat dirasakan berbeda pada setiap individu.^[4] Probabilitas ibu hamil mengalami nyeri pasca SC derajat sedang hingga berat berkisar antara 78,4-92%. Pada sebuah studi di Ethiopia, sebanyak 88,2% pasien SC mengalami nyeri pasca operasi. Beberapa hal yang dapat mempengaruhi nyeri pasca SC yaitu rasa cemas sebelum operasi, tipe insisi, panjang insisi, riwayat SC sebelumnya, tipe anestesi saat operasi (anestesi umum atau anestesi regional), dan durasi operasi.^{[1] [2] [5]}

Penilaian derajat keparahan nyeri umumnya menggunakan Visual Analog Scale (VAS) yang merupakan metode subjektif paling sensitif untuk mengukur persepsi nyeri pasien.^[6] Namun, pendekatan subjektif ini sangat bergantung pada persepsi individu dan rentan terhadap variasi antar pasien. Sebagai pelengkap metode subjektif, penggunaan algometer nyeri merupakan alat yang dapat memberikan pengukuran objektif terhadap ambang nyeri tekan

(Pressure Pain Threshold/PPT) di sekitar area bekas luka insisi. Dengan memberikan tekanan bertahap secara terstandar pada lokasi tertentu, seperti tepi luka operasi, algometer dapat membantu menilai respons nyeri lokal terhadap infiltrasi analgesik.^[7] Selain itu, beberapa indikator biologis seperti kadar kortisol, alfa-amilase, dan kromogranin-A juga dapat dimanfaatkan sebagai biomarker objektif dalam menilai respons stres fisiologis yang berkaitan dengan persepsi nyeri. Biomarker ini mencerminkan aktivasi sistem neuroendokrin, khususnya poros hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA axis), yang umumnya terlibat dalam respons tubuh terhadap nyeri akut pascaoperasi.^[8]

Kortisol, sebagai hormon utama yang dilepaskan saat tubuh mengalami stres, dapat diukur dalam darah dan digunakan sebagai indikator objektif tingkat stres akibat nyeri. Oleh karena itu, pemeriksaan kadar kortisol darah menjadi metode non-invasif yang relevan untuk menilai respons stres fisiologis pada individu yang mengalami nyeri.^[9] ^[10] Trauma yang disebabkan oleh pembedahan merangsang respons stres neuroendokrin, yang secara substansial meningkatkan kadar kortisol dalam kondisi pasca-pembedahan. Intervensi bedah memicu peningkatan sekresi kortisol dengan merangsang aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA). Dipicu oleh saraf aferen dari lokasi cedera, hipotalamus melepaskan hormon pelepas kortikotropin (CRH) dan arginin vasopresin (AVP). Hal ini, pada gilirannya, mendorong sekresi hipofisis (ACTH), yang merangsang pelepasan kortisol dari korteks adrenal.^[11]

Pada penelitian yang dilakukan oleh Milosavljevic et al., kadar kortisol serum basal yang diukur sebelum operasi masih berada dalam rentang nilai referensi. Namun, 30 menit setelah insisi pembedahan, terjadi peningkatan signifikan kadar kortisol serum pada kedua kelompok pasien, dengan kenaikan yang lebih tinggi pada kelompok anestesi umum. Sepanjang perioperatif, kadar kortisol serum pada kelompok anestesi spinal tercatat lebih rendah secara signifikan dibandingkan kelompok anestesi umum, termasuk pada fase pascaoperasi.^[12]

Van Boxtael et al mengevaluasi potensi manfaat anestesi spinal pada pasien yang menjalani pembedahan pada respons stres neuroendokrin perioperatif dan kelemahan otot yang didapat perioperatif jika dibandingkan dengan anestesi umum. Hasil mereka menunjukkan peningkatan signifikan kadar kortisol menjadi $529,7 \pm 35,9$ nmol/L (rata-rata $\pm$ SD) pada akhir pembedahan jika dibandingkan dengan nilai praoperatif ($342,1 \pm 24,8$ nmol/L) pada pasien yang menerima anestesi umum. Selain itu, kadar ACTH meningkat signifikan pada akhir pembedahan. Khususnya, kadar kortisol dan ACTH menurun lagi 24 jam pascaoperasi. Peningkatan kortisol dan ACTH tidak ada pada pasien yang menerima anestesi spinal, yang menunjukkan pelemahan respons stres neuroendokrin pada periode pascaoperasi langsung.^[11]

Penilaian terhadap tingkat kecemasan pasien yang menjalani operasi sesar, baik secara elektif maupun darurat, dapat dilakukan melalui pemeriksaan kadar kortisol serum sebagai indikator objektif. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Nurdin et al, kadar kortisol ditemukan lebih tinggi secara signifikan pada pasien yang menjalani operasi sesar darurat dibandingkan dengan mereka yang menjalani operasi sesar elektif. Kedua kelompok menunjukkan peningkatan kadar kortisol sebelum operasi, namun peningkatan lebih mencolok terjadi pada kelompok operasi darurat. Pada pasien yang menjalani operasi sesar elektif, kadar kortisol awalnya berada dalam batas normal saat masuk rumah sakit, meningkat tajam sebelum tindakan operasi, lalu kembali menurun mendekati kadar awal dua jam pasca operasi.^[13]

Nyeri pascaoperasi SC diketahui dapat memperpanjang masa perawatan di rumah sakit, menyebabkan spasme otot, gangguan hemostasis, gangguan pencernaan, pernapasan, dan sirkulasi akibat imobilitas, serta menurunkan kenyamanan pasien. Selain itu, nyeri dapat menekan respons imun terhadap infeksi.^{[14] [15]} Kadar kortisol yang tinggi pascaoperasi SC dapat memperburuk pemulihan pasien dengan menurunkan sistem kekebalan tubuh, mengurangi respon inflamasi yang efisien, dan meningkatkan risiko komplikasi seperti infeksi.

Oleh karena itu, pengendalian kadar kortisol sangat penting dalam mempercepat pemulihan pasca operasi.^{[9] [15] [16]}

Penanganan yang tidak adekuat pada pasien-pasien ini akan mengganggu proses menyusui, berjalan, depresi postpartum, mual, muntah, gangguan penyembuhan luka, atau kegiatan lain dalam proses perawatan bayi baru lahir.^{[1] [2] [5]} Terapi kontrol nyeri yang ideal pasca SC harus efektif tanpa memberikan dampak terhadap kemampuan ibu untuk merawat anaknya serta memiliki transfer obat melalui air susu ibu yang minimal.^[17]

Terdapat beberapa terapi yang umum digunakan untuk menangani nyeri pasca operasi seperti opioid sistemik dan intratekal, obat antiinflamasi non-steroid (OAINS), *patient-controlled analgesia* (PCA), dan blok saraf regional.^[5] Blok saraf lokal memberikan efek yang sementara untuk periode waktu tertentu. Bupivacaine merupakan anestesi lokal dari grup amida dan memberikan waktu anestesi dan kontrol nyeri jangka panjang. Levobupivacaine merupakan enansiomer S(-) dari bupivacaine dan menjadi pilihan alternatif yang lebih aman.^[18]
[19]

Levobupivacaine bekerja dengan memblokir kanal natrium neuronal secara reversibel dan merupakan obat anestesi dengan jangka waktu yang panjang. Selain kegunaannya dalam anestesi regional, obat ini dapat digunakan sebagai anestesi lokal seperti blok subarachnoid, anestesi dan analgesi epidural, blok pleksus brachialis, blok saraf perifer, blok okuler, infiltrasi lokal, anestesi intraoperatif, analgesi persalinan, nyeri pasca operasi, nyeri akut, dan kronis. Untuk menangani nyeri pasca operasi, levobupivacaine diinfiltrasikan pada luka insisi. Obat ini, dengan atau tanpa opioid, memberikan analgesi pasca operasi yang baik pada pasien pasca SC atau bedah diskus lumbar. Efek samping yang umum ditemukan antara lain hipotensi, mual, muntah, nyeri kepala, dan pusing. Toksisitas jantung dan cedera saraf pasca blok saraf perifer dapat ditemukan namun kejadiannya lebih rendah dibandingkan dengan bupivacaine.^[20]

Ketamine merupakan obat yang banyak digunakan di bidang anestesi. Obat ini bekerja sebagai antagonis reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA). Ketamine memiliki berbagai efek farmakologis seperti analgesia, sedasi, katalepsi, dan bronkodilasi.^[21] Ketamine dapat berperan dalam menurunkan nyeri pasca operasi dan nyeri kronik apabila dikombinasikan dengan opioid.^[22]

Terdapat beberapa studi yang menggunakan ketamine intravena (IV) maupun intramuskular (IM) sebagai terapi nyeri pasca SC. Hasil yang didapatkan beragam dan hal ini dimungkinkan oleh karena perbedaan teknik anestesi, dosisnya, teknik pemberian ketamine, dan regimen analgesik pasca operasi yang digunakan. Pemberian ketamine pada kehamilan memerlukan beberapa pertimbangan terkait ekspansi volume plasma sehingga menyebabkan tingkat ketamine dalam plasma menjadi tidak mencukupi untuk memberikan efek yang diinginkan. Pertimbangan lain yaitu adanya efek samping psikomimetik yang dapat mengganggu kemampuan ibu dalam memberikan perawatan maternal dalam periode pasca operasi.^[17]

Manajemen nyeri yang dilakukan pascaoperasi berpengaruh terhadap neuroendokrin kortisol serum. Sebuah penelitian dilakukan oleh Riazanova et al mencari hubungan antara manajemen nyeri persalinan berupa *Patient-Controlled Epidural Analgesia* (PCEA) (bolus - 10,0 - 0,08% ropivacaine hidroklorida, penguncian - 30 menit, batas - 120 ml/6 jam) dengan infus aliran kontinu larutan anestesi lokal ropivacaine hidroklorida 0,08% dan kadar kortisol. Kadar kortisol 6 jam pasca persalinan pada kelompok yang diberikan penghilang nyeri adalah sebesar $\leq 2310,91$ nmol/l. Pada kelompok tanpa penghilangan nyeri 6 jam pasca persalinan, kadar kortisol sebesar 2673,82 nmol/l ($p < 0,05$).^[23]

Penelitian berikutnya dilakukan oleh Bayazit EG et al, sebanyak 40 pasien pascaoperasi menerima levobupivacain 0,125% (Kelompok L) atau levobupivacain 0,125% ditambah fentanil 4 $\mu\text{g ml}^{-1}$ (Kelompok F) selama periode pascaoperasi melalui *Patient-Controlled*

Epidural Analgesia (PCEA) selama 24 jam. Penelitian ini menunjukkan kadar ACTH, kortisol, dan prolaktin meningkat setelah operasi dan menurun selama infus PCA pada kedua kelompok, di mana penurunan pada Kelompok F signifikan ($p < 0,05$) pada 24 jam setelah pengobatan analgesik dan 48 jam setelah operasi.^[24]

Anestesi multimodal telah menjadi komponen penting dalam *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) untuk menangani nyeri pasca operasi dengan meminimalkan efek samping obat serta meningkatkan kualitas dan luaran pasien. Anestesi multimodal menggunakan kombinasi aditif atau sinergis analgesik untuk mencapai efek klinis yang diinginkan (Bhatia and Buvanendran, 2019). Levobupivacaine dikombinasikan klonidin menggunakan teknik blok *transabdominal plane* (TAP) pada operasi SC memperpanjang analgesia hingga 10-12 jam.^[25]

Penggunaan ketamine dikombinasikan dengan bupivacaine pada pasien SC elektif menunjukkan adanya penundaan permintaan obat analgetik dan menurunkan penggunaan total selama 24 jam pertama. *American Society of Pain* menekankan penggunaan ketamine IV sebagai penanganan anestesi multimodal pada operasi yang sering dilakukan, namun studi mengenai penggunaan ketamine pada pasien pasca SC disebutkan belum memberikan bukti yang cukup.^[26]

Teknik pemberian anestesi multimodal diketahui beragam seperti opioid intratekal dan epidural, blok TAP, blok saraf ilioinguinal-iliohipogastrik, infiltrasi luka, infus luka kontinyu dengan anestesi lokal, IV, dan per oral.^[17] Teknik infiltrasi luka terbagi menjadi *single wound infiltration* (WI) atau *continuous wound infiltration* (CWI) melalui kateter yang diletakkan ke dalam luka operasi. Teknik ini memiliki keuntungan dalam segi keamanan, sederhana, dan meningkatkan analgesia pasca operasi. Teknik infiltrasi luka direkomendasikan untuk tipe pembedahan *open abdomen*. Kontraindikasi tindakan ini yaitu alergi terhadap anestesi lokal, lokasi injeksi terinfeksi, dan pasien menolak. Injeksi dapat diberikan secara intradermal atau subkutan. Injeksi subkutan memiliki kelebihan menyebabkan rasa nyeri yang lebih ringan,

namun onset kerja yang lebih lambat bila dibandingkan dengan injeksi intradermal. Studi oleh Navali *et al* menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan terkait manajemen nyeri pasca SC dengan rute infiltrasi (subkutan, intramuskular, dan subkutan + intramuskular).^[27]

Teknik WI umumnya dilakukan di akhir pembedahan dengan melibatkan infiltrasi ke semua lapisan yang diinsisi serta sepanjang luka insisi. Infiltrasi yang dilakukan sebelum diinsisi dapat menjadi pilihan, namun tindakan ini masih sedikit diteliti dan hasil studi didapatkan berbeda-beda. Komplikasi yang dapat terjadi pada teknik WI ini yaitu toksisitas lokal anestesi, infeksi pada luka, dan hematoma. Teknik CWI memiliki keuntungan analgesia yang lebih lama dengan mode pemberian obat yang bervariasi seperti PCA, infus kontinyu, dan bolus intermitten. Penggunaan CWI disebutkan lebih rumit oleh karena membutuhkan kateter, pompa elastomer untuk pemberian LA secara terus menerus, pengalaman bedah dengan teknik ini, dan edukasi terhadap pasien dan staf medis.^[27]

Ketamin yang diberikan secara infiltrasi subkutan memiliki efek analgesik yang signifikan dalam mengurangi nyeri pascaoperasi. Dalam sebuah uji klinis acak, *double-blind*, dan terkontrol plasebo terhadap pasien pasca seksio sesarea, ketamin subkutan dosis 1 mg/kg, baik diberikan sendiri maupun dikombinasikan dengan bupivakain 0,5%, terbukti menurunkan skor nyeri *Visual Analogue Scale* (VAS) secara bermakna, baik saat istirahat maupun saat batuk, pada waktu 2, 6, dan 12 jam setelah tindakan. Selain itu, kelompok yang menerima ketamin menunjukkan penurunan kebutuhan opioid pascaoperasi dibandingkan kelompok bupivakain atau plasebo. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian ketamin infiltrasi subkutan tidak hanya bekerja secara lokal, tetapi juga memberikan efek sistemik dalam pengendalian nyeri, serta dapat dievaluasi secara objektif pada waktu 6 jam pascapemberian.^[28]

Selain memberikan efek analgesik, infiltrasi ketamin juga terbukti mampu menurunkan respons stres pascaoperasi. Sebuah studi uji klinis terkontrol dan *double-blind* pada pasien histerektomi abdominal menunjukkan bahwa pemberian infiltrasi lokal ketamin 2 mg/kg yang

dikombinasikan dengan bupivakain 0,25% secara signifikan menurunkan konsumsi morfin pascaoperasi, memperlambat waktu permintaan analgesik pertama, serta menurunkan skor VAS, baik saat istirahat maupun saat pergerakan, selama 24 jam pascaoperasi. Selain itu, kadar hormon stres seperti kortisol juga lebih rendah pada kelompok ketamin dibandingkan kelompok kontrol pada jam ke-6 dan ke-24 pascaoperasi. Temuan ini menunjukkan bahwa ketamin yang diberikan secara infiltrasi tidak hanya memberikan efek analgesik lokal, tetapi juga menghasilkan efek sistemik yang dapat mengurangi respons endokrin terhadap stres bedah.^[29]

Intervensi kesehatan yang akan diberikan kepada pasien dipengaruhi oleh adanya batasan anggaran yang disediakan oleh sistem kesehatan. Hal ini akan berdampak apabila terjadi perubahan pada praktek medis, sehingga dokter perlu mengevaluasi terkait efektivitas dan keamanan harga dengan kemampuan anggaran. Adanya batasan anggaran ini akan mendorong dokter untuk memilih terapi dengan tingkat efektif yang serupa serta biaya seminimal mungkin.

Kepuasan pasien merupakan indikator penting yang dapat meningkatkan kualitas pelayanan di lingkungan rumah sakit. Tingkat kepuasan terhadap manajemen nyeri pasca operasi yang belum optimal masih menjadi permasalahan di bidang pelayanan kesehatan. Studi terkait kepuasan pasien pada umumnya dikaitkan dengan derajat keparahan nyeri, namun hal ini dapat dipengaruhi oleh faktor lain seperti pelayanan kesehatan dan karakteristik demografis. Teknik analgesi yang diberikan kepada pasien akan mempengaruhi keparahan derajat nyeri. Studi oleh Buli *et al* menunjukkan bahwa pasien yang menerima blok saraf dengan anestesi multimodal memiliki tingkat kepuasan yang lebih tinggi.^{[30] [31]}

1.2.Rumusan Masalah

Rumusan masalah dari penelitian ini adalah:

- a. Apakah didapatkan perbedaan respon neuroendokrin (kadar kortisol) antara pemberian levobupivacaine, levobupivacaine dan ketamine 0,5 mg/kgbb, atau levobupivacaine dan ketamine 1 mg/kgbb secara infiltrasi subkutan pada pasien pasca SC?
- b. Apakah didapatkan perbedaan intensitas keparahan nyeri (berdasarkan skor *Visual Analogue Scale/VAS* dan ambang nyeri tekan (*Pressure Pain Threshold/PPT*) menggunakan algometer), serta parameter waktu, jumlah, dan volume *total rescue analgesic*), antara pemberian levobupivacaine, levobupivacaine dan ketamine 0,5 mg/kgBB, atau levobupivacaine dan ketamine 1 mg/kgBB secara infiltrasi subkutan pada pasien pasca SC?
- c. Apakah didapatkan perbedaan kepuasan pasien antara pemberian levobupivacaine, levobupivacaine dan ketamine 0,5 mg/kgbb, atau levobupivacaine dan ketamine 1 mg/kgbb secara infiltrasi subkutan pada pasien pasca SC?

1.3.Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Untuk membandingkan respon neuroendokrin dan kontrol nyeri pasca SC pada pasien yang diberikan hanya levobupivacaine, levobupivacaine dan ketamine 0,5 mg/kgbb, dan levobupivacaine dan ketamine 1 mg/kgbb.

1.3.2. Tujuan khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah:

- a. Untuk menganalisis perbedaan respon neuroendokrin (kadar kortisol) antara pemberian levobupivacaine, levobupivacaine dan ketamine 0,5 mg/kgbb, atau levobupivacaine dan ketamine 1 mg/kgbb secara infiltrasi subkutan pada pasien pasca SC
- b. Untuk menganalisis perbedaan intensitas keparahan nyeri (berdasarkan skor *Visual Analogue Scale/VAS* dan ambang nyeri tekan ambang nyeri tekan (*Pressure Pain*

Threshold/PPT) menggunakan algometer), serta parameter waktu, jumlah, dan volume *total rescue analgesic*), antara pemberian levobupivacaine, levobupivacaine dan ketamine 0,5 mg/kgbb, atau levobupivacaine dan ketamine 1 mg/kgbb secara infiltrasi subkutan pada pasien pasca SC

- c. Untuk menganalisis perbedaan kepuasan pasien antara pemberian levobupivacaine, levobupivacaine dan ketamine 0,5 mg/kgbb, atau levobupivacaine dan ketamine 1 mg/kgbb secara infiltrasi subkutan pada pasien pasca SC

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat pengembangan ilmu

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat teoritik dalam memberikan informasi dan memperluas teori di bidang anestesi yaitu mengenai perbandingan pemberian levobupivacaine dan levobupivacaine dengan ketamin secara infiltrasi subkutan terhadap respon neuroendokrin dan analgesia pasca operasi SC di RSUD Raden Mattaher Jambi.

1.4.2. Manfaat aplikasi

- a. Bagi pasien

Pasien dapat menerima terapi untuk mengurangi rasa nyeri pasca SC dengan adekuat, mendukung penyembuhan luka, memperbaiki kualitas tidur, dan stabilitas emosional.

- b. Bagi tenaga kesehatan

Petugas dapat menjadikan terapi kombinasi levobupivacaine dengan ketamine sebagai pilihan dalam melakukan penanganan kontrol nyeri pada pasien pasca SC.

- c. Bagi rumah sakit

Rumah sakit dapat mempertimbangkan untuk menjadikan terapi kombinasi levobupivacaine dengan ketamine sebagai *standar operational procedure* kontrol

nyeri pada pasien pasca SC yang didasarkan pada efek obat, efisiensi biaya, dan kepuasan pasien.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Sectio Caesarea

Sectio Caesarea (SC) merupakan prosedur bedah yang digunakan untuk mengeluarkan hasil konsepsi melalui sayatan pada perut dan sayatan pada uterus, tetapi tidak termasuk pada kasus ruptur uteri atau kehamilan di luar uterus. Selain itu, SC dapat dilakukan dalam kondisi postmortem atau perimortem. Dalam beberapa situasi, histerektomi abdominal dapat diperlukan setelah persalinan, dengan beberapa teknik antara lain *caesarean hysterectomy* (dilakukan bersamaan dengan SC), *postpartum hysterectomy* (histerektomi pasca-persalinan pervaginam), serta *peripartum hysterectomy* yang menggabungkan keduanya.^[32]

SC pertama terdokumentasi pada tahun 1020 M. Seiring berjalannya waktu, prosedur ini mengalami perkembangan yang signifikan. Di Amerika Serikat, SC menjadi prosedur bedah yang paling umum, dengan lebih dari 1 juta perempuan menjalani operasi caesar setiap tahunnya, yang mana meningkat dari 5% pada tahun 1970 menjadi 31,9% pada tahun 2016.^[33] Variasi dalam angka tindakan SC antara negara maju dan berkembang memiliki beberapa faktor, terutama ketersediaan fasilitas dalam tindakan SC. Di Afrika dan Asia Tenggara, masing-masing angka SC rata-rata adalah 3,8% dan 8,8%. Temuan ini juga menunjukkan hubungan dengan pendapatan nasional, di mana peningkatan yang signifikan dalam penggunaan SC terjadi seiring dengan pertumbuhan pendapatan nasional.^[34] Di Indonesia, Studi yang dilakukan oleh Nastiti *et al.* melaporkan bahwa prevalensi tindakan SC di Indonesia mencapai 17,7%. Faktor determinan yang ditemukan dari studi ini dalam melakukan tindakan SC adalah usia ibu >35 tahun, tempat tinggal perkotaan, tingkat pendidikan tinggi,

status ekonomi, kunjungan antenatal lebih dari empat kali, aksesibilitas fasilitas kesehatan, dan persalinan pertama kali.^[35] Hal yang sama juga disampaikan oleh studi oleh Islam *et al.* Studi tersebut juga melaporkan terjadinya peningkatan sekitar 10% dalam tindakan SC di antara wanita Indonesia antara tahun 2007 dan 2017. Selain itu, kurangnya tenaga kesehatan ahli dan infrastruktur kesehatan, termasuk status sosial-ekonomi yang rendah, dan perawatan obstetrik yang kurang memadai juga dapat meningkatkan tindakan SC. Terkadang, kekhawatiran berlebihan terkait penampilan vagina juga memengaruhi kecenderungan untuk memilih SC daripada persalinan normal.^[36] Penelitian lain di Indonesia tahun 2013 telah menunjukkan bahwa komplikasi selama persalinan, paritas, dan kondisi kesehatan ibu dan janin adalah variabel yang berhubungan dengan peningkatan penggunaan tindakan SC.^[37]

Indikasi untuk tindakan SC sangat bervariasi dan harus dievaluasi secara individu dalam setiap kasus, meliputi faktor maternal, maternal-fetal, dan fetal. Indikasi maternal mencakup riwayat operasi caesar sebelumnya, adanya abnormalitas plasenta, permintaan khusus dari ibu, serta berbagai komplikasi seperti kanker serviks dan masalah kesehatan lainnya. Indikasi maternal-fetal mencakup ketidakcocokan antara ukuran kepala janin dan panggul ibu, kegagalan persalinan operatif, serta kondisi seperti plasenta previa. Indikasi fetal mencakup kondisi janin yang tidak normal, malpresentasi, bayi terlalu besar (makrosomia), serta berbagai masalah medis janin. Pemantauan janin yang tidak memadai juga menjadi indikasi. Tidak ada kontraindikasi mutlak untuk tindakan SC. Secara etis, tindakan SC tidak dilakukan jika tidak mendapat persetujuan dari pasien. Ada situasi klinis tertentu yang dianggap sebagai kontraindikasi relatif SC, diantaranya jika seorang ibu hamil memiliki gangguan pembekuan darah, berisiko tinggi terhadap tindakan operasi, persalinan pervaginam masih bisa dilaksanakan, dan riwayat operasi abdomen yang ekstensif. Selain itu, jika janin telah meninggal atau memiliki kelainan kongenital serius yang tidak memungkinkan kelangsungan hidup, melaksanakan SC hanya akan meningkatkan risiko pada ibu.^[33]

Dalam hal manajemen nyeri selama dan setelah prosedur SC, hal ini tetap menjadi perhatian utama. Rasa takut akan rasa nyeri ini merasuk secara universal pada wanita yang menjalani tindakan SC, terlepas dari faktor usia, ras, tingkat pendidikan, atau faktor obstetrik lainnya. Oleh karena itu, pemilihan jenis anestesi yang digunakan juga memiliki dampak signifikan pada pengalaman pasien dan manajemen nyeri selama prosedur ini. Seiring dengan pertimbangan medis dan preferensi pasien, jenis anestesi yang diterapkan akan memengaruhi rasa nyeri selama dan setelah tindakan SC. Dalam rangka memberikan perawatan yang optimal, perlu dipertimbangkan indikasi tindakan SC, preferensi pasien, serta manajemen nyeri sebagai bagian integral dari prosedur ini. Semua pertimbangan ini harus dilakukan untuk mencapai hasil yang terbaik bagi ibu dan janin.^[38]

2.2.Nyeri dan Anestesi dalam Sectio Caesarea

Nyeri pasca operasi sectio caesaria (SC) merupakan salah satu keluhan utama yang dialami oleh sebagian besar pasien setelah tindakan pembedahan tersebut. Nyeri yang tidak ditangani secara adekuat dapat berdampak negatif terhadap mobilisasi dini, penyembuhan luka, interaksi ibu-anak, serta meningkatkan risiko depresi pascamelahirkan. Manajemen nyeri pasca SC umumnya bersifat standar atau *one-size-fits-all*, padahal respons nyeri setiap individu dapat berbeda-beda tergantung faktor biologis, psikologis, maupun prosedural. Oleh karena itu, diperlukan pendekatan yang personalized dalam pengelolaan nyeri pasca SC, termasuk pemilihan jenis analgesik, teknik pemberian (misalnya infiltrasi lokal), dan penggunaan alat ukur nyeri seperti *Visual Analog Scale* (VAS) dan algometer untuk evaluasi yang lebih komprehensif, baik secara subjektif maupun objektif.

Visual Analog Scale (VAS) merupakan alat yang berguna untuk menilai intensitas nyeri dan tingkat peredaan nyeri yang pertama kali diperkenalkan oleh Hayes dan Patterson pada tahun 1921. Skala ini terdiri dari garis lurus sepanjang 10 cm yang mewakili spektrum intensitas nyeri dari “tidak nyeri sama sekali” (0 cm) di sisi kiri hingga “nyeri paling hebat”

(10 cm) di sisi kanan. Pasien diminta membuat tanda pada garis tersebut sesuai dengan tingkat nyeri yang mereka rasakan, dan jarak dari titik awal ke tanda tersebut diukur dalam sentimeter untuk merepresentasikan tingkat nyeri. Meskipun sederhana, VAS telah diuji secara luas oleh berbagai peneliti dan terbukti valid serta reliabel sebagai alat ukur nyeri.^{[39] [40]}

Dalam sebuah studi retrospektif di Rumah Sakit Pulau Pinang, Malaysia, VAS digunakan untuk menilai intensitas nyeri pasca operasi caesar. Data VAS dikumpulkan dari rekam medis pasien pada waktu-waktu tertentu yaitu 2, 4, 8, 12, 24, dan 48 jam pascaoperasi. VAS juga digunakan untuk menghitung total skor nyeri sejak operasi dilakukan. Studi ini bertujuan mendokumentasikan angka kejadian operasi caesar serta mengkaji intensitas nyeri dan faktor-faktor prabedah yang dapat memprediksi nyeri pascaoperasi pada pasien obstetri.^[39]

Algometer nyeri merupakan alat ukur objektif yang digunakan untuk menilai ambang dan toleransi nyeri akibat tekanan (Pressure Pain Threshold/PPT dan Pressure Pain Tolerance). Instrumen ini bekerja dengan cara memberikan tekanan bertahap secara manual atau digital pada permukaan tubuh, biasanya di titik-titik otot tertentu, hingga individu melaporkan munculnya rasa nyeri atau ketidaknyamanan. Penggunaan algometer, baik manual maupun elektromekanis, telah divalidasi dalam berbagai studi dan menunjukkan reliabilitas yang baik, terutama bila dilakukan oleh pemeriksa yang berpengalaman. Nilai PPT ini dapat digunakan untuk membandingkan respons nyeri antar subjek atau sebagai tolok ukur efektivitas terapi analgetik. Dalam konteks operasi, termasuk operasi caesar, penggunaan algometer membantu mengidentifikasi intensitas nyeri secara lebih objektif dan mendukung pendekatan individualisasi terapi nyeri pascaoperasi.^[41]

Sebuah penelitian bertujuan untuk mengevaluasi apakah penilaian ambang nyeri listrik dan tekanan sebelum operasi dapat memprediksi intensitas nyeri dan kebutuhan analgesik pasca operasi caesar. Sebanyak 65 pasien yang dijadwalkan menjalani seksio sesarea elektif diukur ambang nyeri listriknya menggunakan PainMatcher®, serta ambang dan toleransi nyeri

tekan menggunakan algometer manual dan digital. Hasilnya menunjukkan bahwa ambang nyeri listrik praoperatif berkorelasi signifikan dengan skor nyeri pasca operasi pada 6 dan 24 jam, serta dengan jumlah paracetamol yang dikonsumsi dalam 48 jam. Toleransi nyeri tekan juga berkorelasi dengan skor nyeri 6 jam pascaoperasi. Selain itu, jenis anestesi (umum atau spinal) juga memengaruhi skor nyeri. Hasil ini menunjukkan pengukuran ambang nyeri praoperatif dapat menjadi alat prediktif untuk mengidentifikasi pasien yang berisiko tinggi mengalami nyeri pasca SC dan memungkinkan personalisasi protokol analgesik.^{[7] [42]}

Anestesi untuk operasi caesar (SC) secara garis besar dapat dikategorikan menjadi anestesi neuraksial dan anestesi umum. Anestesi neuraksial sering kali dipilih karena beberapa alasan, baik dari sudut pandang sosial dan emosional. Tidak seperti anestesi umum, ibu tetap mempertahankan kesadarannya di ruang operasi selama persalinan dan dapat melakukan kontak kulit dengan bayi baru lahir. Anestesi neuraksial juga memberikan keuntungan seperti meningkatkan pengendalian nyeri pascaoperasi, mengurangi perdarahan, dan memberikan skor Apgar yang lebih tinggi pada bayi baru lahir.^[43]

Bukti pada literatur menunjukan anestesi neuraksial relatif lebih aman dibandingkan dengan anestesi umum pada prosedur SC. Anestesi umum berhubungan dengan risiko maternal yang jauh lebih besar, yaitu kematian, serangan jantung, komplikasi terkait anestesi (seperti kesulitan intubasi atau sadar selama anestesi umum), infeksi di lokasi pembedahan, trombosis vena, dan emboli paru. Risiko ini terutama meningkat pada kasus di mana anestesi umum digunakan tanpa indikasi yang jelas atau terdapat kontraindikasi terhadap anestesi neuraksial. Anestesi umum juga menimbulkan risiko yang lebih tinggi pada neonatus, di mana studi menemukan bahwa anestesi umum berhubungan dengan kemungkinan yang lebih tinggi untuk dilakukan resusitasi neonatal, skor Apgar di bawah 7 dalam 5 menit, dan dirawat di unit perawatan intensif neonatal.^[43]

Oleh karena itu, anestesi neuraksial biasanya merupakan pilihan utama untuk SC kecuali terdapat kontraindikasi, seperti:

1. penolakan pasien,
2. gangguan pembekuan darah,
3. peningkatan tekanan intrakranial,
4. gangguan pada tulang belakang atau operasi pada tulang belakang,
5. sepsis sistemik,
6. dan infeksi kulit lokal.

Namun, anestesi umum biasanya dipertimbangkan ketika diperlukan kecepatan dalam memulai tindakan, khususnya pada skenario emergensi (ancaman nyawa langsung pada ibu atau fetus) di mana penting dilakukan minimalisasi waktu dari pengambilan keputusan hingga persalinan. Anestesi umum juga lebih banyak dilakukan pada pasien yang mengalami ketidakstabilan hemodinamik akibat perdarahan hebat atau pada wanita dengan sepsis.^[43]

Ketika memilih anestesi yang tepat untuk operasi caesar (CS) elektif, ada dua pilihan utama yang tersedia: anestesi spinal dan anestesi kombinasi spinal-epidural (*combined spinal-epidural anesthesia*/CSEA). Dari semua teknik tersebut, anestesi spinal merupakan teknik yang paling sering digunakan karena onsetnya yang cepat, efektif, dan reliabel. Anestesi spinal *single-shot* memiliki durasi yang bervariasi yang bergantung pada agen yang digunakan, namun biasanya memberikan anestesi yang memadai selama kurang lebih 90 menit.^[43]

Dari segi kemudahan teknis, penempatan anestesi spinal lebih sederhana dibandingkan dengan epidural atau CSEA. Sementara itu, teknik CSEA memberikan waktu anestesi yang lebih panjang jika anestesi spinal gagal atau pada prosedur dengan durasi yang memanjang. Namun, penelitian yang ada tidak secara pasti menetapkan keunggulan satu teknik dibandingkan teknik lainnya. Anestesi spinal dapat diberikan dengan aman kepada pasien

dengan penyakit penyerta, termasuk pasien dengan kondisi seperti preeklamsia dan penyakit jantung.^[43]

Anestesi spinal untuk operasi caesar elektif biasanya melibatkan anestesi lokal seperti bupivakain yang seringkali dikombinasikan dengan opioid. Ada dua tipe utama sediaan anestesi lokal yang digunakan: isobarik (polos) dan hiperbarik (didapatkan dengan menambahkan glukosa ke bupivakain isobarik). Penelitian yang ada belum menunjukkan keuntungan dari penggunaan bupivakain hiperbarik dan isobarik terkait dengan risiko konversinya, tetapi bukti terbatas menunjukkan bahwa bupivakain hiperbarik memiliki onset yang lebih cepat, sehingga lebih banyak dipilih.^[43]

Namun, kecepatan timbulnya anestesi juga dapat dipengaruhi oleh posisi pasien selama pemberian anestesi spinal dan segera setelahnya, serta dosis total anestesi lokal. Dosis bupivakain hiperbarik 0,5% yang umumnya direkomendasikan berkisar antara 10 hingga 15 mg. Tantangan anestesi terletak pada keseimbangan yang tepat antara dosis terendah yang dapat menghasilkan anestesi bedah dan meminimalkan efek samping seperti hipotensi spinal yang dapat menyebabkan anestesi yang tidak memadai.^[43]

Sebuah penelitian *systematic review* meneliti perbedaan antara bupivakain hiperbarik dosis rendah (kurang dari 8 mg) dan dosis tinggi (8 mg atau lebih) untuk CS elektif. Pada kelompok dosis rendah, ditemukan penurunan signifikan kejadian hipotensi intraoperatif dan mual muntah. Namun, penurunan ini diimbangi dengan peningkatan kebutuhan analgesia tambahan yang signifikan dan risiko konversi ke anestesi umum yang lebih besar. Bila memilih pemberian dosis rendah, disarankan untuk menggunakan kombinasi anestesi epidural-spinal agar dapat memperpanjang anestesi jika diperlukan.^[44]

Menurut Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Anestesiologi dan Terapi Intensif, pada SC dapat dilakukan pilihan anestesi umum, epidural, spinal, dan CSEA tergantung dari risiko anestesi, obstetri, fetal, pilihan pasien, dan penilaian dokter anestesi.

Pedoman ini merekomendasikan anestesi spinal pada *Enhanced Recovery After Cesarean Surgery* (ERACS) sebagai berikut:

1. Pasien diberikan ranitidin 50 mg/omeprazole 40 mg intravena dan/atau metoklopramide 10 mg intravena sebelum tindakan.
2. Pasien diberikan antibiotika profilaksis.
3. Anestesi spinal dilakukan dengan anestesi lokal dengan dosis optimal dan ajuvan. Contohnya adalah bupivakain 10 mg dengan morfin 0,05 – 0,1 mg intratekal (ajuvan) dengan menggunakan jarum terkecil.
4. Pencegahan hipotensi dilakukan secara farmakologi dan nonfarmakologi.
5. Uterotika dengan dosis terendah dipakai untuk menghasilkan kontraksi uterus dengan efek samping yang minimal.
6. Mual-muntah selama operasi dan pascaoperasi dicegah dengan cara mencegah/membatasi pengeluaran uterus, mencegah/membatasi pemberian cairan, dan memberikan minimal dua obat antiemetik.
7. Analgesia multimodal kombinasi nonopioid (parasetamol dan NSAID) diberikan setelah bayi lahir.
8. Bila morfin intratekal tidak diberikan atau bila ada kontraindikasi terhadap salah satu obat analgesia multimodal, dapat dipertimbangkan infiltrasi luka dengan anestetik lokal atau blok regional^[45]

Pemberian opioid dapat meningkatkan kualitas anestesi intraoperatif dan analgesia pascaoperasi. Opioid neuraksial *long-acting* direkomendasikan sebagai analgesia post-SC oleh pedoman internasional.^[46] Opioid neuraksial dipilih berdasarkan oleh mekanismenya. Opioid hidrofilik, seperti morfin, memiliki proses masuk yang lambat ke medulla spinalis untuk berikatan dengan reseptor opioid. Karena jenis opioid ini menembus jaringan adiposa dura dan epidural dengan lambat, senyawa akan lebih lama berada pada cairan serebrospinal. Hal ini

menyebabkan onset yang lebih lambat (30-60 menit) tetapi durasi efeknya jauh lebih lama dan bergantung pada dosis (13-33 jam). Sebaliknya, opioid lipofilik, seperti fentanil atau sufentanil, memasuki medulla spinalis dengan cepat dan dengan cepat didistribusikan ke jaringan adiposa epidural dan sirkulasi sistemik, sehingga menghasilkan onset yang cepat (10-20 menit) dan durasi kerja analgesik yang lebih singkat (4- 6 jam). Perbedaan mekanisme ini memungkinkan pemberian kombinasi fentanil dan morfin secara intratekal bersama dengan anestetik lokal. Fentanil akan meningkatkan efek anestetik lokal sedangkan morfin akan memperpanjang durasi analgesia pascaoperasi.^[43]

Namun, opioid neuraksial dapat menyebabkan efek samping yang termasuk mual, muntah, pruritus, sedasi, dan depresi pernafasan. Dosis opioid harus mencapai keseimbangan antara analgesia pasca operasi yang optimal dengan efek samping yang minimal. Pada sebuah meta-analisis yang meneliti tentang efek morfin intratekal dosis rendah (50-100 µg) dengan dosis tinggi (>100-250 µg), ditemukan kelompok dosis tinggi mengalami pemanjangan analgesia yang signifikan dibandingkan kelompok dosis rendah, dengan selisih rata-rata 4,4-5,9 jam. Tidak ada perbedaan skor nyeri pada 12 dan 24 jam setelah melahirkan antara kedua kelompok, dan konsumsi morfin pada 24 jam juga serupa. Namun, kelompok dosis tinggi menunjukkan insiden pruritus yang lebih tinggi.^[47]

Nyeri pascaoperasi pada wanita pasca seksio caesaria masih jarang diteliti dan kurang ditangani dengan baik. Satu penelitian yang dilakukan di Norwegia menemukan bahwa 68% pasien masih merasakan nyeri pascaoperasi meski telah diberikan anestesi multimodal (injeksi 40 ml bupivacaine 2.5 mg/ml dengan paracetamol oral 1 g × 4, ibuprofen 400 mg × 4, dan oxycodone *prolonged release* 10 mg × 2). Hal ini mendorong perlunya pemberian opioid tambahan bagi pasien. Penelitian tersebut akhirnya mengubah regimen mereka dengan menaikkan dosis ibuprofen menjadi 600 mg × 4 serta memberikan injeksi perioperatif deksametason 16 mg yang terbukti mengurangi rasa mual dan nyeri.^[48]

Infiltrasi luka menggunakan anestetik lokal, di mana obat diinjeksi langsung pada jaringan subkutan atau luka operasi di akhir operasi merupakan metode yang aman dan efektif untuk mengurangi nyeri pascaoperasi dan mengembalikan fungsi normal. Keterbatasan infiltrasi anestetik lokal adalah durasinya yang terbatas ketika obat-obatan ini digunakan sendiri. Selain itu, infiltrasi luka memberikan analgesia yang kurang kuat dibandingkan dengan blok saraf perifer atau neuraksial karena anestetiknya tidak langsung bekerja pada percabangan saraf utama. Beberapa cara telah diaplikasikan untuk memperpanjang durasi dan meningkatkan efikasi anestetik lokal. Contohnya adalah formulasi *slow-release* (seperti anestetik liposomal) dan pemasangan kateter luka secara kontinyu dapat memperpanjang durasi pemberian obat sehingga memperpanjang durasi analgesia. Selain itu, pemberian obat adjuvant pada anestetik lokal dapat memperpanjang durasi blok neuraksial dan perifer. Efeknya dalam infiltrasi luka lokal masih belum konklusif. Epinefrin merupakan obat tambahan yang sering digunakan untuk memperpanjang aksi anestetik lokal dengan mekanisme vasokonstriksi. Efek yang serupa ditemukan pada agen α -2 seperti klonidin dan dexmedetomidin.

Mekanisme adjuvan infiltrasi lokal yang bekerja di perifer masih belum jelas. Infiltrasi lokal opioid akan bekerja pada reseptor opioid pada jaringan dan saraf perifer serta memproduksi efek antiinflamasi dengan cara mengurangi substansi P dan norepinefrin. Selain itu, beberapa obat opioid seperti tramadol dan meperidin memiliki efek serupa dengan anestetik lokal, yaitu memblok konduksi saraf melalui kanal sodium. Infiltrasi NSAID mencegah sintesis prostaglandin perifer dan absorpsi sistemiknya memberikan efek analgesia sentral. Kortikosteroid diperkirakan mengurangi mediator inflamatorik, menekan eksitasi saraf, dan mengurangi transmisi pada serabut nosiseptif C yang akan menghasilkan sensitisasi nyeri dan hiperalgesia. Obat alfa-2-agonis seperti dexmedetomidin dan klonidin memiliki efek yang serupa dengan anestetik lokal, yaitu dengan cara mencegah munculnya potensial aksi.

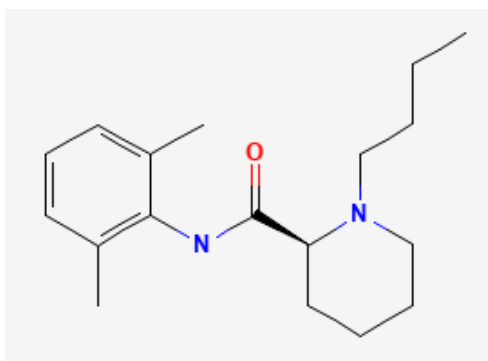
Obat-obatan tersebut juga menyebabkan vasokonstriksi yang dimediasi alfa-1, yang kemudian akan mengurangi absorpsi dan meningkatkan kerja anestetik lokal.^[49]

Penggunaan anestetik lokal pada infiltrasi luka dapat menjadi modalitas tambahan yang baik dalam meningkatkan kualitas analgesia pascaoperatif SC. Hasil meta analisis menemukan bahwa infusi anestetik pada luka menggunakan kateter di bawah fascia memiliki kualitas analgesia yang lebih baik dibandingkan di atas fascia. Konsumsi opioid pada 24 jam ditemukan lebih berkurang pada pasien yang diberikan infiltrasi anestetik lokal, yaitu pengurangan sebesar 9,7 mg ekuivalen morfin. Meta-analisis tersebut juga tidak menemukan perbedaan yang signifikan antara infiltrasi tunggal dengan infusi kontinyu pada skor nyeri dan konsumsi opioid dalam 24 jam. Infiltrasi tunggal dapat menjadi pilihan yang lebih mudah dan murah.^[50]

2.3.Farmakologi Levobupivacaine

Bupivacaine merupakan sebuah obat anestesi lokal (LA) yang masuk dalam daftar obat esensial pada sistem layanan kesehatan menurut *World Health Organization*. Obat ini merupakan agen anestetik lokal amino-amida *long acting*. Bupivacaine tersedia secara komersial dalam bentuk *racemic*/rasemat, yang terdiri dari dua enansiomer dengan perbandingan 50:50, yaitu levobupivacaine (isomer S-) dan dextrobupivacaine (isomer R+).

Levobupivacaine banyak digunakan dalam anestesi regional dan memiliki efek samping yang lebih sedikit dan toksisitas yang lebih rendah dibandingkan dengan bupivacaine rasemat. Karakteristik ini mendorong penggunaan obat ini dalam berbagai prosedur medis seperti anestesi spinal, anestesi dan analgesia epidural, blok saraf perifer, blok okular, pemberian topikal, dan infiltrasi lokal.^[51]



Gambar 2.1 Struktur kimia levobupivacaine^[52]

2.3.1. Mekanisme Kerja dan Farmakokinetik Levobupivacaine

Levobupivacaine bekerja dengan cara memblokir saluran natrium saraf secara reversibel. Lebih spesifiknya, obat ini menempel pada segmen intraseluler saluran natrium sehingga mengganggu pembukaan saluran dan mencegah masuknya natrium yang diperlukan untuk depolarisasi. Hal ini akan mengganggu potensial aksi pada saraf motorik dan sensorik. Pada saraf bermielin, efeknya lebih mudah terjadi pada nodus Ranvier dan secara signifikan lebih cepat bereaksi dibandingkan dengan saraf tidak bermielin. Saraf yang berukuran kecil, terutama yang mengirimkan sinyal nosiseptif, diblokir lebih cepat dibandingkan saraf motorik yang lebih besar. Pada konsentrasi rendah levobupivacaine menghasilkan tingkat blok sensorik yang lebih tinggi dibandingkan blok motorik, yang bermanfaat dalam kasus-kasus seperti persalinan dan periode pasca operasi, yang tidak memerlukan paralisis. Levobupivacaine meningkatkan ambang eksitasi potensial aksi, mengurangi kecepatan konduksi, dan menurunkan laju kenaikan dan amplitudo potensial aksi, yang pada akhirnya mengurangi tegangan maksimum potensial aksi. Perubahan potensial aksi ini bergantung pada dosis obat.

Levobupivacaine memiliki berat molekul 288,4 g/mol dan merupakan anestesi lokal yang sangat poten dan larut dalam lemak dengan pKa 8,1. Sebagai basa lemah, levobupivacaine sebagian besar terionisasi pada pH fisiologis 7,4, yang menimbulkan blokade potensial aksi efektif yang relatif lambat (biasanya dalam waktu <15 menit bila diterapkan di dekat saraf)

dibandingkan dengan anestesi lokal lainnya seperti lidokain (pKa 7,7). Sediaan levobupivacaine secara komersial berupa garam hidroklorida. Levobupivacaine berikatan dengan protein lebih tinggi dibandingkan bupivacaine rasemat, ditunjukkan dengan hanya sebanyak 3% yang beredar dalam bentuk bebas dan tidak terikat di plasma. Oleh karena itu, levobupivacaine merupakan anestesi lokal jangka panjang yang durasinya bergantung pada dosis. Levobupivacaine terutama berikatan dengan glikoprotein asam α_1 , dan dalam kondisi pasien dengan kadar protein rendah, seperti pada sindrom nefrotik, malnutrisi, dan pada neonatus, proporsi komponen obat yang bebas dan tidak terikat akan meningkat. Proporsi yang lebih tinggi ini meningkatkan risiko efek samping dan toksisitas pada konsentrasi obat yang rendah. Levobupivacaine secara ekstensif dimetabolisme oleh sitokrom CYP3A4 dan CYP1A2 menjadi metabolit inaktif yaitu desbutyl levobupivacaine dan 3-hydroxy levobupivacaine. 3-hydroxy levobupivacaine kemudian akan ditransformasi menjadi konjugat sulfat dan glucuronide yang akan diekskresikan melalui urin. Setelah masuk melalui intravena, 95% levobupivacaine ditemukan pada urin dan feses dalam 48 jam. Dari 95% tersebut, sekitar 71% ditemukan pada urin dan 24% ditemukan pada feses.^{[20] [51]}

Levobupivacaine, seperti obat anestesi lokal lainnya, memiliki efek vasoaktif pada pembuluh darah, sehingga berpengaruh terhadap absorpsi sistemik. Efek vasokonstriksi ini mengurangi absorpsi dan memperpanjang durasi efek obat. Levobupivacaine memiliki efek bifasik pada mikrosirkulasi dermal lokal di sekitar tempat suntikan. Pada dosis analgesik dan anestesi, obat ini menginduksi vasodilatasi yang cepat dan meningkatkan perfusi kulit. Namun, efek ini diikuti dengan efek vasokonstriksi kecil ketika konsentrasi obat lokal turun ke tingkat subterapeutik.^[51]

2.3.2. Infiltrasi Luka dengan Levobupivacaine

Pemberian levobupivacaine dalam infiltrasi luka pascaoperasi SC ditemukan mengurangi skor VAS dibandingkan dengan kelompok kontrol. Studi klinis menemukan

levobupivacaine pada infiltrasi luka memberikan durasi analgesia dari 4 hingga 24 jam.^[53] Ketika dibandingkan dengan bupivacaine 0,25%, levobupivacaine 0,25% memberikan hasil yang serupa terhadap kontrol nyeri dan konsumsi opioid.^[54] Penelitian oleh Tahtler (2023) menemukan bahwa infiltrasi luka dengan levobupivacaine bolus pada operasi mastektomi mengembalikan fungsi bahu dengan lebih baik dalam satu tahun dibandingkan dengan kelompok yang diberikan diklofenak.^[55] Menurut waktunya, infiltrasi luka setelah induksi anestesi umum atau sebelum operasi berakhir sama-sama memberikan efek analgesia yang lebih baik pada operasi hernia inguinalis.^[56]

Beberapa anestetik lokal menunjukkan toksisitas pada jaringan dan mencegah penyembuhan luka. Anestetik lokal seperti bupivacaine memiliki efek miotoksik, di mana efeknya lebih kuat dibandingkan ropivacaine. Efek ini disebabkan oleh mekanisme peningkatan kadar kalsium interseluler akibat infiltrasi anestetik lokal ini. Pada levobupivacaine, tidak ditemukan adanya laporan efek miotoksik ini. Pada penelitian oleh Dere (2009), levobupivacaine ditemukan memiliki efek positif pada penyembuhan luka, yang berhubungan dengan efek antibakterialnya.^[57]

2.3.3.Efek Samping Levobupivacaine

Levobupivacaine menghasilkan efek samping yang sama dengan bupivacaine rasemat dan anestetik lokal lainnya. Reaksi obat yang paling sering dilaporkan adalah hipotensi (31%), mual (21%), muntah (14%), nyeri kepala (9%), nyeri prosedural (8%), dan pusing (6%). Levobupivacaine memiliki efek samping kardiologis dan neurologis yang lebih rendah dibandingkan bupivacaine. Injeksi intratekal yang tidak disengaja saat blokade epidural dapat menyebabkan efek anestesia spinal dengan hipotensi yang berat dan kehilangan kesadaran. Oleh karena itu, pemberian anestetik amida *short-acting* seperti lignocaine 3 mL direkomendasikan untuk mendeteksi injeksi intratekal yang tidak disengaja. Levobupivacaine memiliki *safety margin* 1,3, yang berarti bahwa efek toksik tidak dapat terlihat hingga

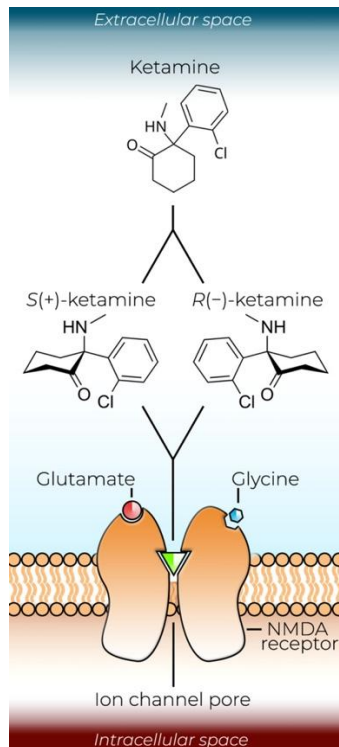
konsentrasi meningkat sebanyak 30%. Pada injeksi intravena yang tidak disengaja, levobupivacaine dapat menyebabkan hipotensi berat, bradikardia, hilang kesadaran, kejang, dan perubahan pada kompleks QRS pada EKG. Pada kasus *local anesthetic systemic toxicity* (LAST), dianjurkan menggunakan epinefrin dosis rendah (10-100 gr) pada orang dewasa.^[20]

2.4.Farmakologi Ketamin

2.4.1.Mekanisme Kerja dan Farmakokinetik Ketamin

Ketamin adalah obat anestesi yang pertama kali di sintesis tahun 1962. Ketamin merupakan campuran dari dua stereoisomer optikal yang larut air, yaitu ketamin S(+) dan R(-) (Gambar 2.2). Sediaan yang tersedia berbentuk rasemat dan enantiomer. Mekanisme utama ketamin adalah dengan cara memblokade reseptor N-methyl-d-aspartate (NMDAR) yang merupakan kanal ion yang berperan dalam eksitasi neurotransmisi. Ketamin memblokir kanal ion ini secara non-kompetitif. Kedua jenis enantiomernya memiliki mekanisme yang sama tetapi dengan potensi yang berbeda. S-Ketamin lebih dipilih dalam anestesia karena memiliki kemampuan blokade NMDAR yang lebih kuat dibandingkan dengan R-Ketamin. Ketamin juga diperkirakan memiliki target lain, yaitu reseptor dopaminergik, serotonergik, adrenergik, opioidergik, kolinergik, dan sigma.

Setelah masuk ke tubuh, ketamin secara cepat didistribusikan ke seluruh tubuh. Ketamin memiliki ikatan protein plasma yang rendah dan waktu paruh eliminasi yang rendah (2-4 jam pada manusia). Metabolit awalnya adalah (R,S)-norketamine (NK) dan metabolit yang paling banyak ditemukan di plasma manusia adalah (2R,6R;2S,6S)-hydroxynorketamine (HNK) dan (R,S)-dehydronorketamine (DHNK). Konsentrasi puncak NK dicapai dalam waktu 1,3 jam, dan konsentrasi puncak DHNK dan HNK dicapai dalam 3,8 jam. Kadar plasma DHNK dan HNK dapat diukur 24 jam setelah injeksi dan dapat dideteksi hingga 48 jam.^[58]



Gambar 2.2 Ketamin sebagai bloker NMDAR non-kompetitif^[58]

Dampak ketamin pada elektroensefalogram (EEG) sangat khas, ditandai dengan penekanan sinyal alfa dan prevalensi aktivitas theta. Munculnya aktivitas delta sejalan dengan hilangnya kesadaran dan permulaan "anestesi disosiatif", yang ditandai dengan disosiasi antara sistem thalamokortikal dengan sistem limbik. Keadaan ini serupa dengan kondisi kataleptik, di mana mata tetap terbuka dan terdapat nistagmus yang lambat. Eksitasi yang diinduksi ketamin bermanifestasi sebagai gerakan mioklonik dan mirip kejang. Eksitasi ini terjadi di sistem talamus dan limbik, tanpa menyebar ke area kortikal. Ketamin tidak mengubah ambang kejang dan tidak menyebabkan kejang pada pasien dengan gangguan kejang. Ketamin diperkirakan meningkatkan aliran darah otak, tekanan intrakranial, dan laju konsumsi oksigen di otak. Oleh karena itu, pasien dengan masalah intrakranial dianggap rentan terhadap peningkatan tekanan intrakranial setelah pemberian ketamin. Sifat antagonisme NMDAR menunjukkan kemungkinan adanya efek neuroprotektif ketamin selama iskemia serebral, meskipun hipotesis ini masih belum terbukti.^[59]

Anestesia disosiatif terinduksi ketamin pada rentang dosis 1-2 mg/kg per intravena (bolus) atau 4-11 mg/kg per intramuskular. Anestesi disosiatif diperoleh dari konsentrasi plasma ketamin puncak pada kadar 1200-2400 ng/ml atau 5-10 μ M. Konsentrasi plasma yang stabil yang diperlukan untuk mencapai anestesia adalah 2200 ng/ml atau 9,3 M. Ketamin yang dipakai per oral atau intrarektal dapat dipakai untuk mengiduksi sedasi dan/atau anestesi umum pada manusia. Pasien bangun pada konsentrasi plasma dengan rentang 640-1100 ng/ml atau 2,7-4,7 μ M. S-Ketamin intranasal dengan dosis 3-9 mg/kg dapat menginduksi sedasi pada pasien. Perbandingan dosis IV total yang diperlukan untuk menginduksi anestesia adalah 275 ± 25 mg untuk ketamin rasemat, 140 ± 21 mg untuk S-ketamin, dan 429 ± 37 mg untuk R-Ketamin.

Ketamin intravena dapat digunakan sebagai analgesik untuk mengurangi nyeri kronik atau nyeri pascaoperasi dengan dosis subanestetik, yaitu 0,15-0,25 mg/kg. Pada pasien traumatik, ketamin dapat diberikan secara intramuskular sebanyak 0,5-1 mg/kg. Efeknya juga didapatkan melalui rute oral pada dosis 0,5 mg/kg dua kali sehari selama 15 hari sebagai adjuvan morfin atau 2 mg/kg sebagai dosis tunggal. Selain itu, ketamin dapat diberikan secara intranasal (10-50 mg dua kali sehari), transdermal (25 mg *release* selama 24 jam), subkutan (0,05-0,15 mg/kg/jam selama 7 hari), dan rektal (10 mg/kg).^[60] Dosis ketamin berdasarkan rute pemberiannya dapat dilihat pada tabel 2.1.^[61]

Tabel 1.1 Dosis analgesik ketamin dosis rendah berdasarkan rute pemberian

Rute pemberian	Dosis
Intravena	0.15–0.3 mg/kg bolus
	0.15–0.3 mg/kg/jam infusion
Intramuskular	0.5–1 mg/kg
Intranasal	1 mg/kg
Oral	0.5 mg/kg tiap 12 jam
Transdermal	25 mg/24 jam
Subkutan	0.05–0.15 mg/kg/jam
Rektal	10 mg/kg

Ketamin yang diberikan melalui infiltrasi subkutan, seperti di sekitar area luka operasi, pada awalnya ditujukan untuk menghasilkan efek analgesik lokal. Namun, jaringan subkutan memiliki banyak kapiler darah yang memungkinkan sebagian ketamin masuk ke dalam sirkulasi sistemik. Setelah injeksi, ketamin dengan cepat diabsorpsi melalui difusi pasif ke pembuluh darah dan mulai terdeteksi dalam plasma dalam waktu sekitar 15 hingga 30 menit. Karena sifatnya yang lipofilik, ketamin kemudian dengan cepat terdistribusi ke berbagai jaringan tubuh, termasuk sistem saraf pusat, yang menjelaskan efek analgesik sistemiknya. Di hati, ketamin menjalani metabolisme fase I oleh enzim sitokrom P450 (terutama CYP3A4, CYP2B6, dan CYP2C9), menghasilkan metabolit utama berupa norketamin yang masih aktif secara farmakologis. Metabolit ini selanjutnya diubah menjadi hidroksinorketamin dan senyawa inaktif lainnya. Ketamin dan metabolitnya kemudian diekskresikan melalui ginjal dalam bentuk bebas maupun terkonjugasi. Dalam urin, ketamin dapat mulai terdeteksi dalam waktu 30 menit hingga 1 jam setelah pemberian, dengan puncak ekskresi terjadi pada 2 hingga 6 jam. Metabolit seperti norketamin dapat bertahan lebih lama dan tetap terdeteksi dalam urin hingga 2–4 hari, tergantung pada dosis, rute pemberian, dan fungsi ginjal individu.^{[28] [29] [62]}

2.4.2.Efek Samping Ketamin

Efek samping setelah anestesi menggunakan ketamin dapat berupa ilusi visual, auditorik, proprioseptif, dan kebingungan, yang dapat berkembang menjadi delirium. Kebutaan kortikal juga dapat terjadi. Mimpi dan halusinasi dapat bertahan hingga 24 jam setelah pemberian tetapi umumnya mereda dalam beberapa jam. Hilangnya sensasi pada kulit dan muskuloskeletal menyebabkan berkurangnya kemampuan untuk merasakan gravitasi, sehingga pasien mengeluhkan rasa seperti terlepas dari tubuh atau melayang di angkasa.^[59] Efek samping psikotomimetik ini biasanya dirasakan pada pemberian S-ketamin. Pemberian R-ketamin tidak dikaitkan dengan efek samping tersebut, dan bahkan ditemukan memberikan efek yang baik pada mood pasien.^[60]

Efek ketamin pada sistem saraf simpatis berhubungan dengan fungsi kardiovaskuler pasien, ditandai dengan takikardia, hipertensi, dan palpitasi. Efek ini ditemukan pada dosis klinis 0,5-1,0 mg/kg IV. Ketamin juga ditemukan dapat menyebabkan depresi pernafasan ringan pada dosis 0,39-3,0 mg/kg, meski secara klinis dianggap tidak signifikan. Penggunaan ketamin jangka panjang berdampak pada sistem urologi, ditandai dengan terjadinya disuria, frekuensi, urgensi, inkontinensia, nyeri, hematuria, dan sistitis ulseratif. Hal ini diperkirakan karena efek ketamin dalam merusak sel interstisial vesika urinaria.^[60]

2.4.3. Ketamin Sebagai Adjuvan

Temuan penelitian oleh Han (2022) meneliti efek S-ketamin sebagai adjuvan pada *patient-controlled intravenous analgesia* dan menemukan bahwa S-ketamin (0,01 mg/kg/jam) pada wanita yang menjalani operasi caesar dapat mengurangi kejadian depresi postpartum (PPD) dan skor *Edinburgh postnatal depression scale* (EPDS) dalam waktu 14 hari, tanpa meningkatkan efek samping. Meskipun PPD meningkat seiring berjalannya waktu dalam waktu satu bulan pada kedua kelompok, ketamin efektif dalam mengurangi gejala depresi pascapersalinan, terutama pada wanita yang menjalani SC dan mendapatkan ketamine 0,25 mg/kg selama intraoperatif. Namun, efektivitasnya bervariasi antarpenelitian, tergantung pada waktu dan dosis pemberian ketamin, dengan efek samping yang berbeda-beda. Selain itu, dosis S-ketamin yang lebih rendah ditemukan mengurangi efek samping anestesi dan tidak menunjukkan efek buruk pada menyusui.^[63]

Penelitian oleh Ram (2020) meneliti tentang efek blok kaudal levobupivacaine 0,25% dengan adjuvan ketamin (0,5 mg/kg) dan dexmedetomidin (1,0 µg/kg) pada populasi pediatrik. Penelitian ini menemukan bahwa pemberian adjuvan dapat meningkatkan durasi analgesia pascaoperasi pada kelompok ketamin (385 menit) dan dexmedetomidin (467 menit), dibandingkan dengan levobupivacaine saja (267 menit). Tidak ditemukan adanya efek samping yang signifikan di antara kelompok-kelompok ini. Selain itu, kombinasi ketamin ditemukan

dapat mempercepat onset analgesia, memperpanjang durasi analgesia kaudal, dan mengurangi insidensi analgesia yang tidak efektif bila dibandingkan dengan satu anestetik lokal saja. Pemberian adjuvan akan meningkatkan jumlah obat pada cairan serebrospinal yang akan menghasilkan efek yang lebih terlokalisir pada level medulla spinalis tersebut.^[64]

Hasil penelitian serupa ditemukan oleh Zhang (2016) yang menemukan bahwa tikus yang diberikan adjuvan ketamin pada anestetik levobupivacaine atau ropivacaine intratekal memiliki durasi analgesia yang lebih lama dibandingkan salah satu anestetik saja.^[65] Penelitian lain oleh El Sherif (2022) meneliti tentang perbedaan efek dari blok erector spinae plane (ESP) pada pasien kanker payudara menggunakan 0,25% levobupivacaine saja dan levobupivacaine dengan ketamine (2 mg/kg) atau magnesium sulfat (2 mg/kg). Penelitian tersebut menemukan bahwa pemberian adjuvan (ketamin atau magnesium sulfat) menghasilkan efek analgesia yang lebih lama tanpa memberikan efek samping yang serius. Tidak ditemukan perbedaan status hemodinamik yang signifikan antarkelompok. Total analgesik yang dikonsumsi juga lebih rendah pada kelompok ketamin dibandingkan pada kelompok kontrol. Efek samping yang dikeluarkan pada kelompok ketamin adalah mual dan muntah (25%).^[66]

Perlu diperhatikan bahwa pemberian adjuvan juga memberikan risiko terpaparnya otak terhadap adjuvan tersebut. Karena ketamin merupakan obat yang sangat larut lemak, konsentrasi cairan serebrospinal dan plasma akan meningkat dengan cepat setelah injeksi epidural. Absorpsi sistemik ketamin dapat menyebabkan peningkatan apoptosis korteks, terutama ketika dikombinasikan dengan anestetik umum.^[67]

2.4.4. Efek Ketamin Sebagai Adjuvan Infiltrasi Luka Anestetik Lokal

Penggunaan ketamin sebagai penunjang dalam infiltrasi anestetik lokal telah menjadi subjek penelitian dalam berbagai jenis prosedur bedah. Hasil penelitian dengan kualitas tinggi menunjukkan temuan yang beragam mengenai manfaat analgesiknya. Penggunaan ketamin dalam infiltrasi anestetik lokal telah dipelajari dalam berbagai jenis operasi, seperti operasi

pada daerah abdomen, SC, sirkumsisi, pielolitomi, perbaikan fistula ani, dan rinoplasti, dengan dosis yang bervariasi antara 0,5 hingga 2 mg/kg. Penggunaan ketamin menunjukkan beberapa manfaat, seperti pengurangan moderat dalam penggunaan opioid dan penurunan skor nyeri dalam beberapa jenis operasi, seperti appendektomi dan pielolitomi, tetapi hasil penelitian tidak selalu konsisten. Terdapat juga kasus di mana ketamin tidak memberikan manfaat analgesik yang signifikan, seperti yang terlihat pada kasus histerektomi abdominal. Sebagian besar penelitian mendukung bahwa penggunaan ketamin cenderung aman dalam hal menjaga stabilitas hemodinamik dan mengurangi gejala psikotomimetik, seperti halusinasi atau delirium.^[49]

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Stamenkovic et al., diteliti manfaat penggunaan levobupivacaine dalam teknik infiltrasi luka lokal pada pembedahan ginekologi. Temuan dari penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan levobupivacaine dalam infiltrasi luka, yang digabungkan dengan anestesi umum dan terapi analgesik standar, secara signifikan mengurangi kebutuhan analgesik pascaoperasi, intensitas nyeri, dan mempercepat proses pemulihan pada berbagai jenis pembedahan ginekologi.^[68] Selain itu, dalam studi lain yang dilakukan oleh Sherif et al., ketamin atau dexmedetomidine ditambahkan ke bupivakain dalam teknik infiltrasi luka lokal, yang menghasilkan efek penghematan opioid, penundaan permintaan pertama untuk analgesik pascaoperasi, dan mengurangi respons stres pascaoperasi pada histerektomi abdominal total.^[69] Selanjutnya, penelitian oleh Kaler et al. melibatkan enam puluh pasien wanita dengan kanker endometrium yang menjalani histerektomi abdominal total. Respons inflamasi sitokin pascaoperasi secara signifikan berkurang pada kelompok yang menerima ketamin atau dexmedetomidine, dengan efek yang paling kuat terlihat pada kelompok yang menerima ketamin. Oleh karena itu, penggunaan ketamin atau dexmedetomidine dalam infiltrasi luka lokal memiliki potensi untuk memberikan analgesia pascaoperasi yang efektif dan meredakan respons inflamasi sitokin pascaoperasi, terutama dalam konteks histerektomi

abdominal total.^[70] Dari penelitian tersebut, ditemukan bahwa ketamin 1 mg/kg berat badan sebagai adjuvan anestesi infiltrasi lokal dapat memperpanjang durasi analgesia, meningkatkan kepuasan pasien, dan mengurangi konsumsi opioid 24-jam.

Dalam sebuah uji klinis acak, *double-blind*, dan terkontrol plasebo terhadap pasien pasca seksio sesarea, ketamin subkutan dosis 1 mg/kg, baik diberikan sendiri maupun dikombinasikan dengan bupivakain 0,5%, terbukti menurunkan skor nyeri *Visual Analogue Scale* (VAS) secara bermakna, baik saat istirahat maupun saat batuk, pada waktu 2, 6, dan 12 jam setelah tindakan. Selain itu, kelompok yang menerima ketamin menunjukkan penurunan kebutuhan opioid pascaoperasi dibandingkan kelompok bupivakain atau plasebo. Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian ketamin infiltrasi subkutan tidak hanya bekerja secara lokal, tetapi juga memberikan efek sistemik dalam pengendalian nyeri, serta dapat dievaluasi secara objektif pada waktu 6 jam pascapemberian.^[28]

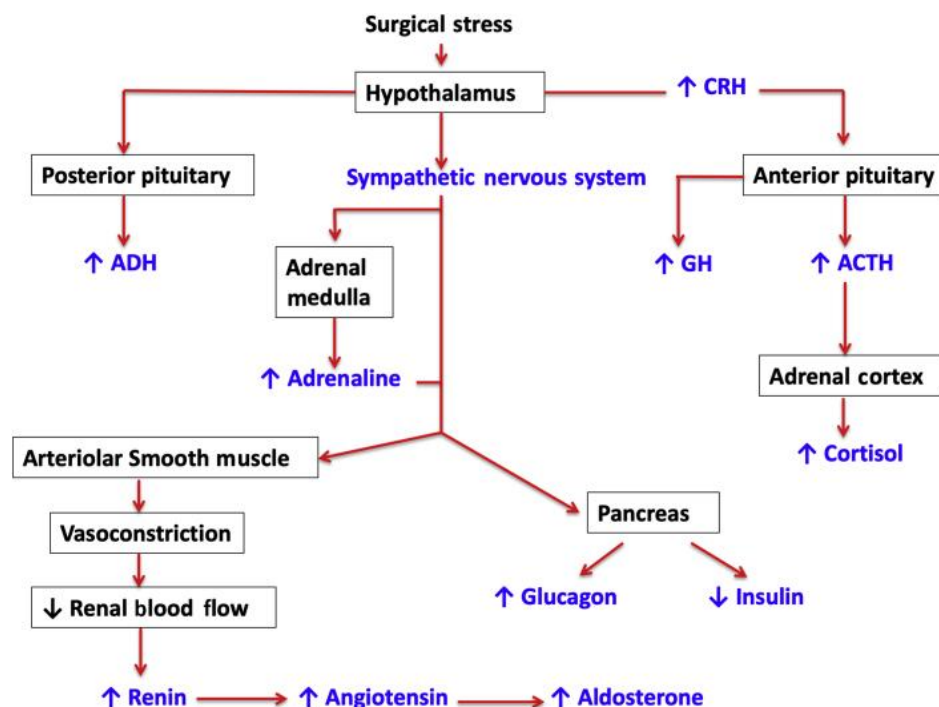
2.5.Kortisol Dalam Pembedahan Sectio Caesaria dan Anestesi

Respons stres terhadap pembedahan merupakan pola perubahan fisiologis dan patofisiologis yang terjadi sebagai respons terhadap rangsangan pembedahan. Respons tersebut terdiri dari dua kategori besar, yaitu respons neuroendokrin-metabolik dan respons inflamasi-imun. Besarnya operasi, sifat invasif, dan durasi operasi merupakan hal utama dalam menentukan derajat respons stres terpadu tubuh.^[16] Kadar kortisol serum berhubungan erat dengan intensitas, durasi, dan jenis stres yang memicunya. Oleh karena itu, konsentrasi kortisol plasma sering digunakan sebagai penanda utama dalam evaluasi stres perioperatif yang disebabkan oleh trauma pembedahan.^[12]

Berbagai penelitian telah mengevaluasi pengaruh teknik anestesi yang berbeda terhadap kadar kortisol serum. Secara umum, hasil dari studi-studi tersebut menunjukkan bahwa pilihan teknik anestesi berpengaruh terhadap respons stres selama operasi, yang pada akhirnya berdampak pada luaran klinis pasien, morbiditas, serta tingkat nyeri pascaoperasi.

Penekanan terhadap respons metabolik-endokrin selama operasi dapat membantu mengurangi frekuensi komplikasi pascaoperasi.^[12]

Hormon pelepas kortikotropin (CRH), yang disekresikan sebagai respons terhadap stres bedah, mengaktifkan kaskade aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) dan konsekuensi metaboliknya. Hormon pelepas kortikotropin merangsang kelenjar hipofisis anterior untuk mengeluarkan hormon adrenokortikotropik (ACTH). Hormon adrenokortikotropik bekerja pada sel-sel di zona fasikulata korteks adrenal untuk meningkatkan sekresi glukokortikoid (kortisol).^[16]



Gambar 2.3. Integrasi respon stres oleh hipotalamus, respon simpatoadrenal, dan simpatorenal^[16]

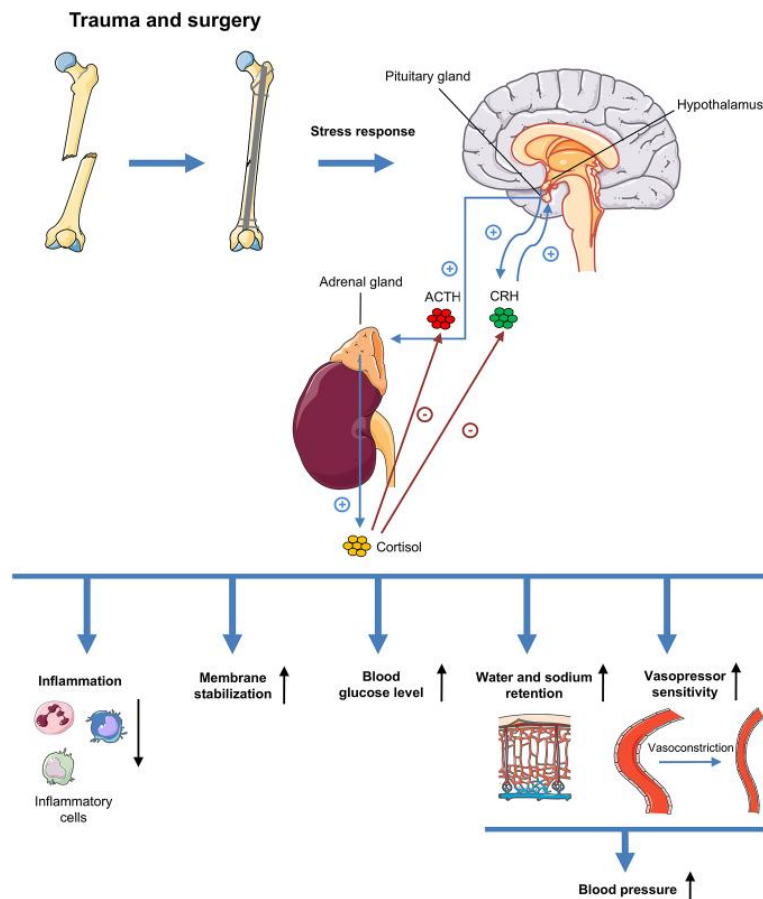
Dalam keadaan normal 'tanpa tekanan', kadar fisiologis hormon glukokortikoid berpartisipasi dalam mekanisme umpan balik negatif konvensional untuk menghambat sekresi ACTH dan CRH, terutama pada tingkat kelenjar hipofisis anterior, tetapi juga pada PVN. Aktivitas sumbu HPA dicirikan oleh ritme sirkadian dengan pelepasan glukokortikoid berdenyut ultradian yang tumpang tindih (yaitu ada siklus pelepasan berulang yang diulang

sepanjang periode 24 jam). Pola sirkadian pelepasan kortisol dikendalikan oleh nukleus suprachiasmatic di hipotalamus. Sumbu HPA adalah sistem neuroendokrin responsif-stres yang beradaptasi dan merespons tantangan homeostatis, seperti pembedahan. Segera setelah pembedahan, denyut ultradian dalam ACTH dan kortisol keduanya meningkat.^[12]

Trauma yang disebabkan oleh pembedahan merangsang respons stres neuroendokrin, yang secara substansial meningkatkan kadar kortisol dalam kondisi pasca-pembedahan. Hal ini berdampak substansial pada metabolisme, keseimbangan air dan elektrolit serta pada sistem kardiovaskular, saraf, dan kekebalan tubuh. Meskipun ada data yang valid tentang kadar kortisol dalam berbagai patologi tertentu, seperti syok septik, sindrom gangguan pernapasan akut, meningitis bakteri, henti jantung, pneumonia yang didapat, dan influenza, masih terdapat kekurangan data yang berkelanjutan tentang respons stres kortisol setelah pembedahan.^[11]

Trauma yang disebabkan oleh pembedahan memicu respons kortisol, yang sangat bervariasi tergantung pada jenis pembedahan dan tingkat invasinya. Di masa mendatang, uji coba prospektif berkualitas tinggi perlu menganalisis faktor-faktor yang dapat memodulasi respons adrenal yang memadai terhadap stres, seperti perawatan jangka panjang pra operasi dengan glukokortikoid, serta dampak potensial dari kadar kortisol rendah dan terapi substitusi kortisol perioperatif pada manajemen nyeri, kebutuhan darah, ketergantungan katekolamin, delirium dan mortalitas setelah operasi.^[11]

Intervensi bedah memicu peningkatan sekresi kortisol dengan merangsang aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA). Dipicu oleh saraf aferen dari lokasi cedera, hipotalamus melepaskan hormon pelepas kortikotropin (CRH) dan arginin vasopresin (AVP). Hal ini, pada gilirannya, mendorong sekresi hipofisis (ACTH), yang merangsang pelepasan kortisol dari korteks adrenal.^[11]

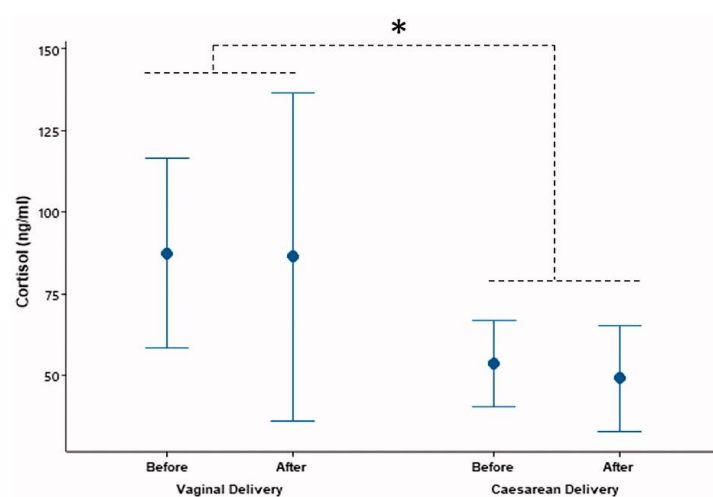


Gambar 2.4. Respon stres setelah pembedahan^[11]

Kortisol merupakan pengatur utama respons inflamasi sistemik setelah trauma akibat pembedahan. Glukokortikoid ini memberikan banyak efek, termasuk tindakan antiinflamasi, stabilisasi membran, peningkatan kadar glukosa darah, dan peningkatan tekanan darah dengan membuat sel otot polos vaskular menjadi sensitif terhadap agen vasopresor dan merangsang retensi natrium dan air. Khususnya, mekanisme molekuler yang tepat dari tindakan kortisol sangatlah kompleks, yang melibatkan jalur genomik dan non-genomik.^[11]

Terdapat bukti yang semakin kuat bahwa operasi caesar dikaitkan dengan dampak kesehatan jangka pendek dan jangka panjang bagi wanita dan bayi. Dampak tersebut meliputi perubahan perkembangan imun, peningkatan kemungkinan alergi, atopi, asma, dan obesitas, dll.^[71] Pemahaman yang lebih baik tentang penyimpangan dari fisiologi normal dapat membantu mengembangkan strategi untuk penanganan persalinan sesar.^[72]

Sebuah studi kasus kontrol prospektif mengelompokkan wanita hamil menjadi dua kelompok yang berencana menjalani operasi caesar atau melahirkan pervaginam. Hasil penelitian ini menunjukkan kadar kortisol lebih rendah pada wanita yang menjalani operasi caesar. Kadar kortisol yang lebih rendah sebelum persalinan pada operasi caesar mungkin disebabkan oleh antisipasi psikologis bahwa persalinan tanpa rasa sakit akan dilakukan dengan anestesi epidural. Di sisi lain, persalinan pervaginam dikaitkan dengan peningkatan sekresi kortisol yang dapat dikaitkan dengan stres fisik, peningkatan tingkat ketakutan dan kecemasan, dan peningkatan rasa sakit. Dalam hal stres yang dirasakan antara wanita yang akan menjalani persalinan normal atau caesar, ditemukan bahwa wanita yang menjalani persalinan caesar lebih cemas dan memiliki kepekaan yang lebih rendah terhadap nyeri fisik.^[72]



Gambar 2.5. Perbandingan kadar kortisol pada persalinan pervaginam dan SC^[72]

Stratton et al menyelidiki peran leptin plasma dalam respons fase akut awal setelah trauma bedah. Data menunjukkan peningkatan signifikan kadar kortisol 24 jam setelah operasi (686 ± 171 nmol/L; mean $\pm$ simpangan baku (SD)) dibandingkan dengan nilai praoperasi (479 ± 101 nmol/L). Hal ini dikaitkan dengan peningkatan konsentrasi leptin rata-rata dan hiperglikemia yang signifikan. Khususnya, antara hari ke-2 dan ke-8 setelah operasi, kadar kortisol tidak menunjukkan perbedaan signifikan dengan nilai dasar praoperasi.^[11] Høgevoll et al menganalisis aktivasi trombosit, katekolamin, dan respons kortisol pada pasien yang

menjalani pembedahan, menemukan bahwa kadar kortisol mulai meningkat 30 menit setelah dimulainya operasi. Khususnya, kadar kortisol masih meningkat pada 48 jam setelah pembedahan (242–869 nmol/L) dibandingkan dengan kadar kortisol sebelum anestesi (242–390 nmol/L).^[11]

Pada penelitian yang dilakukan Cusack dan Buggy, konsentrasi hormon adrenokortikotropik kembali ke garis dasar dalam waktu 24 jam, tetapi konsentrasi plasma kortisol tetap meningkat setidaknya selama 7 hari setelah pembedahan besar. Dalam prosedur bedah minimal invasif, jika dibandingkan dengan teknik bedah terbuka, 'puncak' kortisol tertunda, dan pada penyakit kritis yang parah, variasi sirkadian diratakan sebanding dengan tingkat gangguan sirkadian.^[16]

Van Boxtael et al mengevaluasi potensi manfaat anestesi spinal pada pasien yang menjalani pembedahan pada respons stres neuroendokrin perioperatif dan kelemahan otot yang didapat perioperatif jika dibandingkan dengan anestesi umum. Hasil mereka menunjukkan peningkatan signifikan kadar kortisol menjadi $529,7 \pm 35,9$ nmol/L (rata-rata $\pm$ SD) pada akhir pembedahan jika dibandingkan dengan nilai praoperatif ($342,1 \pm 24,8$ nmol/L) pada pasien yang menerima anestesi umum. Selain itu, kadar ACTH meningkat signifikan pada akhir pembedahan. Khususnya, kadar kortisol dan ACTH menurun lagi 24 jam pascaoperasi. Peningkatan kortisol dan ACTH tidak ada pada pasien yang menerima anestesi spinal, yang menunjukkan pelemahan respons stres neuroendokrin pada periode pascaoperasi langsung.^[11]

Penelitian lain yang dilakukan oleh Milosavljevic et al., kadar kortisol serum basal yang diukur sebelum operasi masih berada dalam rentang nilai referensi. Namun, 30 menit setelah insisi pembedahan, terjadi peningkatan signifikan kadar kortisol serum pada kedua kelompok pasien, dengan kenaikan yang lebih tinggi pada kelompok anestesi umum. Sepanjang perioperatif, kadar kortisol serum pada kelompok anestesi spinal tercatat lebih rendah secara signifikan dibandingkan kelompok anestesi umum, termasuk pada fase pascaoperasi.

Perbedaan ini dapat dijelaskan karena anestesi spinal memblokir impuls saraf aferen sensorik yang berasal dari trauma bedah. Telah diketahui bahwa pemblokiran jalur saraf simpatik dan somatik, baik aferen maupun eferen, dapat menghambat aktivasi poros neuroendokrin selama prosedur pembedahan.^[12]

Analgesia neuraksial yang luas dengan agen anestesi lokal menghambat respons endokrin dan metabolik terhadap pembedahan di panggul dan tungkai bawah. Sebagian besar literatur yang meneliti hal ini melakukannya sebagai studi perbandingan dengan agen anestesi umum yang mudah menguap atau intravena. Anestesi epidural dan spinal neuraksial menghambat respons aksis HPA dengan menghambat aktivasi aferen hipotalamus dan stimulasi eferen hati, adrenal, dan pankreas. Sekresi hormon adrenokortikotropik, kortisol, adrenalin, dan GH terganggu. Anestesi epidural toraks yang dikombinasikan dengan anestesi umum dapat menekan respons katekolamin selama CPB dan hingga 24 jam setelah pembedahan. Anestesi spinal menunjukkan penekanan kadar kortisol serum dibandingkan dengan anestesi umum pada pasien yang menjalani operasi elektif abdomen, urologi, dan ortopedi.^[16]

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Bayazit BG et al, sebanyak 40 pasien pascaoperasi menerima levobupivacain 0,125% (Kelompok L) atau levobupivacain 0,125% ditambah fentanil 4 µg ml⁻¹ (Kelompok F) selama periode pascaoperasi melalui *Patient-Controlled Epidural Analgesia* (PCEA) selama 24 jam. Analgesia dinilai menggunakan skala analog visual (VAS) saat istirahat (VASR) dan selama gerakan (VASM). Penelitian ini menunjukkan kadar ACTH, kortisol, dan prolaktin meningkat setelah operasi dan menurun selama infus PCA pada kedua kelompok, di mana penurunan pada Kelompok F signifikan ($p < 0,05$) pada 24 jam setelah pengobatan analgesik dan 48 jam setelah operasi.^[24]

Penelitian lain yang dilakukan oleh Riazanova et al mencari hubungan antara manajemen nyeri persalinan dan kadar kortisol, dilakukan terhadap 210 wanita yang dibagi

menjadi dua kelompok. Pada kelompok pertama, manajemen nyeri persalinan dalam persalinan alami diberikan analgesia epidural yang dikontrol (bolus - 10,0 - 0,08% ropivacaine hidroklorida, penguncian - 30 menit, batas - 120 ml/6 jam) dengan infus aliran kontinu larutan anestesi lokal ropivacaine hidroklorida 0,08%. Pasien kelompok kedua tidak diberikan penghilang nyeri saat melahirkan. Tingkat stres dievaluasi menggunakan kadar kortisol plasma darah pada tahap awal persalinan, 6 jam dan 3 hari setelah melahirkan. Kadar kortisol 6 jam pasca persalinan pada kelompok yang diberikan penghilang nyeri adalah sebesar $\leq 2310,91$ nmol/l. Pada kelompok tanpa penghilangan nyeri 6 jam pasca persalinan, kadar kortisol sebesar 2673,82 nmol/l ($p < 0,05$).^[23]

2.6.Kombinasi Levobupivacaine dan Ketamin

2.6.1. Efektivitas

Pengelolaan nyeri pasca operasi merupakan salah satu aspek krusial dalam perawatan pasien, karena nyeri yang tidak terkontrol tidak hanya mengganggu kenyamanan pasien tetapi juga memperlambat proses pemulihan, meningkatkan stres fisik, dan berisiko menambah beban morbiditas.^{[73] [74]} Pengendalian nyeri pascaoperasi bertujuan untuk mengurangi dampak negatif dari nyeri akut setelah pembedahan dan membantu pasien kembali berfungsi secara normal.^{[73][75]} Secara tradisional, terapi analgesik opioid telah menjadi pengobatan utama untuk nyeri akut pascaoperasi. Namun, meningkatnya angka morbiditas dan mortalitas akibat penyalahgunaan opioid mendorong perlunya strategi pengobatan nyeri yang lebih aman, dengan pendekatan multimodal sebagai alternatif yang lebih ditekankan.^[73]

Pendekatan ini menghadapi tantangan besar karena persepsi nyeri bersifat subjektif, sehingga sulit untuk mengukur dan mengelolanya secara tepat. Selain itu, kondisi komorbid dan faktor sosial tertentu dapat meningkatkan persepsi nyeri pada pasien. Sekitar 75% pasien yang menjalani operasi mengalami nyeri akut pascaoperasi dengan tingkat keparahan sedang hingga tinggi. Ini menjadi masalah serius karena kontrol nyeri yang tidak optimal dapat

menimbulkan dampak fisiologis negatif pada periode pascaoperasi awal dan meningkatkan risiko berkembangnya nyeri kronis. Sekitar 2% hingga 10% orang dewasa mengalami nyeri pascaoperasi yang menetap dan berat.^[73]

Pada penelitian yang dilakukan Yue Er Zhang et al, Dalam survei ini, sebanyak 58,7% pasien mengalami nyeri sedang hingga berat dalam 24 jam pertama setelah operasi, dan 33,6% pasien merasakan nyeri sedang hingga berat secara rata-rata selama periode tersebut. Skor dampak nyeri pascaoperasi terhadap suasana hati pasien, fungsi somatik, kepuasan pasien terhadap manajemen nyeri, dan edukasi nyeri masing-masing adalah $3,5 \pm 2,1$; $4,3 \pm 3,1$; $8,9 \pm 1,4$; dan $8,2 \pm 1,8$.^[65]

Salah satu kombinasi yang semakin banyak diteliti adalah levobupivacain dan ketamin, yang menunjukkan potensi besar dalam mengurangi nyeri pasca operasi sekaligus menurunkan kadar kortisol serum, hormon yang sering meningkat sebagai respons terhadap stres fisik pasca operasi.

Levobupivacain, yang merupakan anestesi lokal dalam kelas amida, bekerja dengan cara menghambat saluran natrium pada neuron sensorik, yang menghalangi transmisi impuls nyeri dari area luka ke sistem saraf pusat. Levobupivacain memiliki kelebihan dibandingkan dengan bupivacain karena durasi analgesia yang lebih panjang dan profil toksisitas yang lebih rendah, menjadikannya pilihan yang aman dan efektif untuk pengelolaan nyeri pasca operasi. Dengan memberikan efek analgesik lokal yang lama, levobupivacain dapat mengurangi intensitas nyeri di area yang terkena luka tanpa mempengaruhi status kesadaran pasien.^[19]

Ketamin, sebagai anestesi dengan sifat analgetik, bekerja dengan menghambat reseptor NMDA (N-Methyl-D-Aspartate) di sistem saraf pusat. Mekanisme kerja ketamin ini mengurangi sensitivitas saraf yang terjadi sebagai respons terhadap cedera jaringan atau proses inflamasi setelah operasi. Ketamin telah terbukti meningkatkan analgesia dengan menghambat pengolahan nyeri di medula spinalis dan otak, serta dapat mengurangi kebutuhan terhadap obat-

obatan analgesik opioid yang sering digunakan pasca operasi. Ketamin juga memiliki efek disosiatif yang memberikan rasa ketenangan dan kenyamanan pada pasien setelah prosedur bedah.^{[76] [77] [78]}

Kombinasi levobupivacain dan ketamin dalam infiltrasi di area luka operasi memberikan manfaat sinergis yang signifikan dalam pengelolaan nyeri pasca operasi. Levobupivacain mengatasi nyeri secara lokal dengan durasi yang panjang, sedangkan ketamin bekerja secara sentral untuk meningkatkan efek analgesik, mengurangi sensitisasi saraf, dan mengurangi persepsi rasa sakit oleh pasien. Dengan menggunakan kombinasi ini, pasien dapat mengalami pengurangan nyeri yang lebih efektif dan bertahan lebih lama dibandingkan dengan penggunaan salah satu obat saja.^{[19] [76] [77] [78]}

Selain mengurangi nyeri, kombinasi ini juga dapat memiliki dampak yang signifikan dalam mengurangi kadar kortisol serum pasca operasi. Kortisol adalah hormon stres yang diproduksi oleh kelenjar adrenal dan dikeluarkan dalam jumlah besar sebagai respons terhadap cedera fisik dan operasi. Peningkatan kadar kortisol yang berlebihan setelah prosedur bedah dapat memperburuk pemulihan pasien, menurunkan sistem kekebalan tubuh, dan meningkatkan risiko komplikasi. Oleh karena itu, pengendalian kadar kortisol pasca operasi sangat penting untuk mendukung pemulihan yang lebih cepat.^[9]

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa Levobupivacain, sebagai anestesi lokal, juga berkontribusi dalam menurunkan stimulasi saraf yang bisa memicu pelepasan kortisol, meskipun mekanisme utama pengaruhnya terhadap kadar kortisol lebih terbatas pada pengurangan rasa sakit di area luka. Ketamin, selain memberikan analgesia yang efektif, juga dapat menurunkan kadar kortisol serum setelah operasi. Ketamin mengurangi respons stres tubuh dengan menurunkan persepsi nyeri dan menghambat jalur pengolahan nyeri di otak dan medula spinalis. Dengan mengurangi tingkat rasa sakit, tubuh pasien tidak akan mengeluarkan

kortisol dalam jumlah berlebihan, yang membantu mengurangi stres fisiologis secara keseluruhan.^[79]

Penelitian berikutnya yang dilakukan oleh Çnar et al mengevaluasi efektivitas infiltrasi levobupivakain dalam mengurangi nyeri dan respons stres pascaoperasi pada anak-anak yang menjalani operasi hernia inguinalis. Sebanyak 96 anak usia 2–10 tahun dibagi menjadi tiga kelompok: pemberian levobupivakain setelah induksi anestesi (kelompok A), sebelum akhir operasi (kelompok B), dan tanpa levobupivakain (kelompok C). Hasil menunjukkan bahwa kelompok A dan B mengalami nyeri lebih ringan, denyut jantung lebih stabil, serta kadar kortisol dan prolaktin yang lebih rendah dibandingkan kelompok C.^[56]

Penelitian yang dilakukan Khalili-Mahani et al mengevaluasi pengaruh ketamin dosis rendah terhadap sistem stres tubuh, khususnya produksi kortisol plasma dan saliva. Studi dilakukan secara acak tersamar ganda dan terkontrol plasebo pada 12 pria sehat. Ketamin diberikan dalam dua tahap dosis subanestetik selama dua jam. Hasil menunjukkan bahwa ketamin meningkatkan produksi kortisol dua kali lipat dibandingkan kadar basal pada konsentrasi 165 ng/mL, dengan efek yang mengikuti pola ritme sirkadian tubuh.^[80]

Kombinasi levobupivacain dan ketamin tidak hanya memberikan analgesia yang lebih efektif, tetapi juga membantu dalam mengurangi dampak stres pasca operasi, yang tercermin dalam penurunan kadar kortisol serum. Penurunan kadar kortisol ini berpotensi mempercepat pemulihan pasien, mengurangi risiko infeksi, dan membantu menjaga keseimbangan fisiologis pasien pasca operasi. Selain itu, pengurangan kebutuhan terhadap opioid yang biasanya digunakan untuk mengatasi nyeri pasca operasi juga dapat mengurangi efek samping terkait opioid, seperti mual, muntah, dan depresi pernapasan.^{[81] [82]}

Penggunaan kombinasi levobupivacain dan ketamin dalam infiltrasi luka operasi terbukti efektif tidak hanya dalam mengurangi nyeri pasca operasi, tetapi juga dalam mengurangi kadar kortisol serum, yang pada gilirannya membantu meningkatkan kualitas

pemulihan pasien. Kombinasi ini memberikan solusi yang lebih komprehensif dalam pengelolaan nyeri pasca operasi, mengurangi ketergantungan pada obat-obatan opioid, dan mempercepat proses penyembuhan.

2.6.2. Mekanisme Kerja

1. Mekanisme Kerja Levobupivacain

Levobupivacain adalah anestesi lokal yang termasuk dalam kelas amida. Obat ini bekerja dengan cara menghambat saluran natrium pada membran neuron sensori di area yang diberikan, sehingga menghalangi transmisi impuls nyeri dari ujung saraf di daerah luka ke sistem saraf pusat. Dalam konteks pengelolaan nyeri pasca operasi, levobupivacain bekerja secara lokal di sekitar luka bedah untuk memberikan analgesia yang efektif.^{[19] [20]}

Dengan menghambat impuls nyeri yang dikirim ke otak, levobupivacain mengurangi persepsi nyeri yang dialami pasien setelah operasi. Obat ini memiliki durasi kerja yang lama, yang menjadikannya efektif untuk mengurangi nyeri dalam jangka panjang, terutama saat nyeri pasca operasi masih berlanjut dalam beberapa jam hingga hari setelah prosedur. Selain itu, karena efeknya terbatas hanya pada area yang terinfiltrasi, levobupivacain tidak menimbulkan dampak sistemik yang signifikan.^{[19] [20]}

2. Mekanisme Kerja Ketamin

Ketamin adalah obat anestesi dengan sifat analgesik yang bekerja melalui mekanisme yang berbeda dibandingkan anestesi lokal seperti levobupivacain. Ketamin adalah antagonis reseptor NMDA (N-Methyl-D-Aspartate), yang terlibat dalam transmisi sinyal nyeri di sistem saraf pusat. Dengan menghambat reseptor NMDA, ketamin mengurangi proses sensitisasi saraf yang terjadi setelah cedera jaringan, yang mengarah pada pengurangan persepsi nyeri dan meningkatkan ambang nyeri pasien.^{[76] [77] [78]}

Ketamin tidak hanya bekerja di medula spinalis untuk mengurangi nyeri, tetapi juga di otak, sehingga memberikan efek analgesik yang lebih luas. Selain itu, ketamin memiliki efek

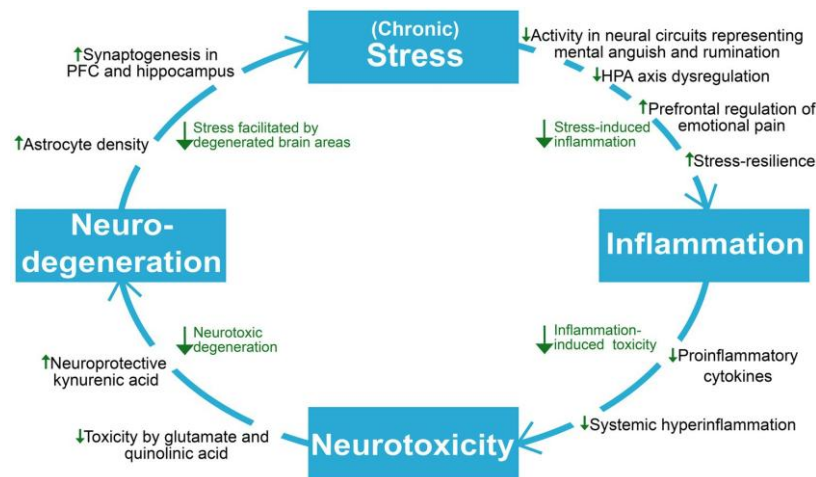
disosiatif yang dapat membantu pasien merasa lebih nyaman dan tenang setelah prosedur bedah, mengurangi kecemasan dan stres yang seringkali timbul pasca operasi.^{[76] [77] [78]}

3. Mengurangi Kadar Kortisol Serum Pasca Operasi

Kortisol adalah hormon stres yang diproduksi oleh kelenjar adrenal sebagai respons terhadap tekanan fisik dan psikologis, termasuk setelah prosedur bedah. Kadar kortisol yang tinggi pasca operasi dapat memperburuk pemulihan pasien dengan menurunkan sistem kekebalan tubuh, mengurangi respon inflamasi yang efisien, dan meningkatkan risiko komplikasi seperti infeksi. Oleh karena itu, pengendalian kadar kortisol sangat penting dalam mempercepat pemulihan pasca operasi.^{[9] [16]}

Levobupivacain, dengan mengurangi nyeri lokal, membantu mencegah aktivasi sistem saraf simpatis yang dapat merangsang pelepasan kortisol. Nyeri yang tidak terkendali pasca operasi akan memicu respons stres yang lebih besar dari tubuh, termasuk pelepasan kortisol. Dengan mengurangi intensitas nyeri, levobupivacain berkontribusi untuk menurunkan respons stres fisiologis secara keseluruhan.^{[19] [20] [83]}

Ketamin memiliki peran ganda dalam mengurangi kadar kortisol. Pertama, ketamin membantu mengurangi persepsi nyeri, sehingga mengurangi stres pada pasien yang dapat memicu pelepasan kortisol. Kedua, ketamin memiliki efek langsung pada pengaturan sistem saraf pusat yang mengontrol sekresi hormon, termasuk pengurangan pelepasan kortisol oleh kelenjar adrenal. Penurunan kortisol ini dapat membantu menjaga keseimbangan fisiologis pasien pasca operasi dan mendukung proses pemulihan yang lebih cepat.^{[84] [85]}



Gambar 2.6. Tinjauan umum literatur yang dikaji tentang mekanisme antidepresan yang diusulkan ketamin pada faktor neuroprogresif dan faktor terkait dalam depresi. Melihat depresi sebagai siklus neuroprogresi yang saling memperkuat, ketamin tampaknya bertindak untuk memutus beberapa titik dalam siklus ini. Sumbu HPA, sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal; PFC, korteks prefrontal^[84]

Kombinasi levobupivacain dan ketamin bekerja secara sinergis untuk memberikan pengelolaan nyeri yang lebih efektif dan mengurangi respons stres pasca operasi. Levobupivacain memberikan analgesia lokal yang tahan lama di area luka, sementara ketamin memberikan efek analgesi yang lebih luas dengan cara menghambat transmisi nyeri di medula spinalis dan otak.^{[81] [82]}

Kombinasi ini juga memiliki dampak pada pengurangan kadar kortisol serum. Levobupivacain mengurangi nyeri lokal, sementara ketamin mengurangi sensitisasi saraf dan menghambat jalur pengolahan nyeri di otak, yang pada gilirannya mengurangi respons stres tubuh dan pelepasan kortisol. Dengan demikian, penggunaan kombinasi ini tidak hanya mengelola nyeri secara efektif tetapi juga mengurangi stres fisiologis pasca operasi, mempercepat pemulihan, dan mengurangi risiko komplikasi yang disebabkan oleh peningkatan kadar kortisol.^{[81] [82]}

Penelitian yang dilakukan Albuquerque, et al menilai efek kombinasi levobupivacain dan morfin yang diberikan secara epidural terhadap fungsi kardiopulmoner, efek analgesik, efek samping, serta kadar serum kortisol dan konsentrasi plasma obat pada anjing betina dewasa yang menjalani prosedur ovariohisterektomi elektif di bawah anestesi propofol.

Sebanyak 32 sampel anjing dibagi secara acak dan dibutakan ke dalam empat kelompok perlakuan, yaitu kelompok yang menerima levobupivakain saja, serta tiga kelompok lain yang menerima levobupivakain dengan tambahan morfin dalam dosis berbeda (0,1; 0,15; dan 0,2 mg/kg).^[86]

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tekanan darah meningkat secara signifikan pada semua kelompok saat penjepitan pedikulus ovarium, yang menunjukkan respons terhadap rangsangan nyeri. Selain itu, ditemukan perubahan pada parameter gas darah, yaitu penurunan pH dan peningkatan PaO₂ serta PaCO₂ seiring waktu. Kadar serum kortisol meningkat setelah pembedahan, tetapi tetap dalam batas yang moderat dan menunjukkan bahwa stres akibat nyeri dapat ditekan melalui teknik analgesia epidural ini.^[86]

Beberapa efek samping ringan, seperti tremor otot, kejang ringan, dan diare, muncul pada sebagian kecil hewan selama infus propofol berlangsung, namun gejala ini hilang setelah infus dihentikan. Secara keseluruhan, pemberian levobupivakain baik sendiri maupun dalam kombinasi dengan morfin secara epidural terbukti efektif sebagai teknik analgesia yang mendukung prosedur pembedahan dengan perubahan minimal pada fungsi fisiologis dan kadar kortisol, serta efek samping yang relatif ringan dan jarang terjadi.^[86]

Penelitian lain yang dilakukan Akbas et al membandingkan efektivitas bupivakain 0,25% dan ropivakain 0,2%, baik digunakan sendiri maupun dalam kombinasi dengan ketamin, sebagai agen anestesi kaudal pada anak-anak. Parameter yang dinilai mencakup durasi analgesia, kebutuhan terhadap analgesik tambahan, serta respons stres melalui pengukuran hormon insulin, glukosa, dan kortisol.^[87]

Sebanyak 80 anak dibagi secara acak ke dalam empat kelompok: kelompok bupivakain, kelompok bupivakain dengan ketamin (0,5 mg/kg), kelompok ropivakain, dan kelompok ropivakain dengan ketamin. Hasil menunjukkan bahwa penambahan ketamin pada bupivakain maupun ropivakain secara signifikan memperpanjang durasi analgesia

dibandingkan pemberian anestesi tunggal ($P < 0,05$), serta menurunkan kebutuhan terhadap analgesik tambahan pascaoperasi.^[87]

Dari sisi respons stres, terjadi peningkatan kadar insulin dan glukosa yang signifikan di semua kelompok, sedangkan kadar kortisol menurun. Ini menunjukkan bahwa penggunaan ketamin dalam kombinasi anestesi kaudal tidak hanya meningkatkan kontrol nyeri, tetapi juga membantu menekan respons stres fisiologis akibat pembedahan.^[87]

Sebuah studi uji klinis terkontrol dan *double-blind* pada pasien histerektomi abdominal menunjukkan bahwa pemberian infiltrasi lokal ketamin 2 mg/kg yang dikombinasikan dengan bupivakain 0,25% secara signifikan menurunkan konsumsi morfin pascaoperasi, memperlambat waktu permintaan analgesik pertama, serta menurunkan skor VAS, baik saat istirahat maupun saat pergerakan, selama 24 jam pascaoperasi. Selain itu, kadar hormon stres seperti kortisol juga lebih rendah pada kelompok ketamin dibandingkan kelompok kontrol pada jam ke-6 dan ke-24 pascaoperasi. Temuan ini menunjukkan bahwa ketamin yang diberikan secara infiltrasi tidak hanya memberikan efek analgesik lokal, tetapi juga menghasilkan efek sistemik yang dapat mengurangi respons endokrin terhadap stres bedah.^[29]

2.6.3. Efek Samping

Penggunaan kombinasi levobupivacaine, anestesi lokal golongan amida, dengan ketamin, antagonis reseptor NMDA, secara infiltrasi lokal telah terbukti efektif dalam mengurangi nyeri pascaoperasi serta menurunkan kadar kortisol serum sebagai penanda respons stres pascaoperasi. Meski demikian, terapi kombinasi ini tidak lepas dari potensi efek samping, baik yang berasal dari masing-masing agen farmakologis maupun dari interaksi keduanya, terutama dalam konteks penggunaan lokal.

1. Efek Samping Lokal

a. Iritasi jaringan lokal

Infiltrasi lokal levobupivacaine dan ketamin dapat menyebabkan iritasi jaringan di tempat suntikan. Hal ini bisa ditandai dengan nyeri tekan, kemerahan, atau edema lokal, meskipun kejadian ini relatif jarang dan umumnya ringan.^{[19][77]}

b. Neurotoksisitas lokal

Levobupivacaine memiliki potensi neurotoksik jika disuntikkan terlalu dekat atau langsung ke struktur saraf. Gejala bisa berupa parestesia, rasa terbakar, atau kelemahan motorik lokal. Ketamin dalam dosis tinggi juga dapat menyebabkan iritasi jaringan saraf lokal, meskipun efek ini jarang terjadi pada penggunaan dosis rendah secara infiltrasi.^{[19][77]}

c. Hematoma dan infeksi lokal

Teknik infiltrasi yang tidak aseptik dapat memicu hematoma atau infeksi pada tempat suntikan. Walau bukan akibat langsung dari obat, kondisi ini tetap harus diwaspadai dalam praktik klinik.^{[19][77]}

2. Efek Samping Sistemik Terkait Penyerapan Obat

a. Levobupivacaine

Meskipun lebih aman dibanding bupivacaine, levobupivacaine tetap memiliki potensi toksisitas sistemik jika diserap dalam jumlah besar atau disuntikkan ke pembuluh darah secara tidak sengaja. Efek sistemik ini:^{[19] [20]}

- 1) Toksisitas sistem saraf pusat (SSP): Gejala awal seperti pusing, tinitus, rasa kebas di lidah dan bibir, gelisah, hingga kejang.
- 2) Toksisitas kardiovaskular: Dapat menyebabkan hipotensi, bradikardia, dan dalam kasus ekstrem, henti jantung. Namun, efek ini sangat jarang bila digunakan secara infiltrasi dan dalam dosis yang sesuai.

c. Ketamin

Ketamin memiliki berbagai efek samping sistemik, terutama jika diserap dalam jumlah besar.

Efek samping tersebut antara lain:^{[76] [77] [78]}

- 1) Efek psikomimetik: Halusinasi, euforia, disorientasi, mimpi buruk, terutama jika masuk ke sirkulasi sistemik. Namun, risiko ini sangat rendah dalam penggunaan lokal dan dosis rendah.
- 2) Stimulasi simpatetik: Ketamin dapat meningkatkan tekanan darah, denyut jantung, dan tekanan intraokular melalui stimulasi sistem saraf simpatis. Efek ini dapat menjadi kontraindikasi pada pasien dengan hipertensi tidak terkontrol atau penyakit jantung.
- 3) Efek gastrointestinal: Seperti mual dan muntah, meskipun lebih sering muncul pada pemberian sistemik daripada lokal.

3. Efek Samping Terkait Penurunan Kortisol Serum

Penggunaan kombinasi ini terbukti mampu menekan kadar kortisol serum, yang mencerminkan penurunan respons stres pascaoperasi. Namun, efek penurunan kortisol juga dapat memunculkan beberapa risiko jika terlalu ekstrem atau pada pasien tertentu.^{[81] [82]}

- 1) Hipotensi: Kortisol berperan dalam mempertahankan respons vaskuler terhadap katekolamin. Penurunan kadar kortisol dapat mengganggu hemodinamik, terutama pada pasien lanjut usia atau dengan fungsi adrenal yang terganggu.
- 2) Lemah, kelelahan, dan apatis: Kortisol diperlukan untuk metabolisme energi dan aktivitas sel. Defisit hormon ini dapat memperlambat pemulihan fisik dan mental pasien pascaoperasi.
- 3) Imunodepresi lokal atau sistemik: Kortisol memiliki fungsi imunoregulatorik. Penurunan drastisnya, terutama pada pasien dengan infeksi atau luka terbuka, dapat menurunkan kemampuan tubuh dalam merespons patogen dan memperlambat penyembuhan luka.

- 4) Ketidakseimbangan hormonal: Penurunan kortisol yang tidak terkompensasi dapat menyebabkan ketidakseimbangan hormon lain yang terkait, seperti aldosteron dan adrenalin, yang berujung pada gangguan elektrolit dan stres metabolik.

4. Efek Sinergis dan Potensi Interaksi Obat

Ketika dikombinasikan, levobupivacaine dan ketamin menunjukkan efek sinergis dalam menurunkan intensitas nyeri dan respons neuroendokrin terhadap trauma bedah. Namun, sinergi ini juga membawa potensi risiko:^{[81] [82]}

- 1) Potensiasi efek neurodepresan: Kombinasi keduanya dapat meningkatkan risiko depresi SSP jika mencapai sirkulasi sistemik, terutama bila terdapat faktor risiko seperti gangguan fungsi hati atau ginjal.
- 2) Efek antinociceptive berlebih: Kombinasi ini dapat mengaburkan gejala nyeri penting sebagai indikator komplikasi pascaoperasi, seperti perdarahan atau infeksi, sehingga observasi ketat tetap diperlukan.
- 3) Rebound pain dan respons hiper-algesik: Setelah efek obat habis, pasien berisiko mengalami nyeri berlebihan atau peningkatan sensitivitas terhadap nyeri akibat down-regulasi reseptor.