

TESIS

**PERBANDINGAN ROPIVACAINE 0,25% DENGAN BUPIVACAINE 0,25%
PADA ERECTOR SPINAE BLOCK PASIEN POST OPERASI
TORAKOTOMI: TINJAUAN PADA SKALA NYERI, KEBUTUHAN
ANALAGESIK DAN KADAR INTERLEUKIN-6**

*Comparison of 0.25% Ropivacaine and 0.25% Bupivacaine for Erector
Spinae Plane Block in Post-Thoracotomy Patients: Effects on Pain
Scores, Analgesic Consumption, and Interleukin-6 Levels*

dr. Anissa Nadya Karmelita
C135221001



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

**PERBANDINGAN ROPIVACAINE 0,25% DENGAN
BUPIVACAINE 0,25% PADA ERECTOR SPINAE BLOCK
PASIEN POST OPERASI TORAKOTOMI: TINJAUAN PADA
SKALA NYERI, KEBUTUHAN ANALGESIK DAN KADAR
INTERLEUKIN-6**

*Comparison of 0.25% Ropivacaine and 0.25% Bupivacaine for
Erector Spinae Plane Block in Post-Thoracotomy Patients:
Effects on Pain Scores, Analgesic Consumption, and
Interleukin-6 Levels*

**dr. Anissa Nadya Karmelita
C135221001**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
PROGRAM STUDI ILMU ANESTESI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2026**

**PERBANDINGAN ROPIVACAINE 0,25% DENGAN
BUPIVACAINE 0,25% PADA ERECTOR SPINAE BLOCK
PASIEN POST OPERASI TORAKOTOMI: TINJAUAN PADA
SKALA NYERI, KEBUTUHAN ANALGESIK DAN KADAR
INTERLEUKIN-6**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI

Anestesiologi dan Terapi Intensif

Disusun dan diajukan oleh:

**dr. Anissa Nadya Karmelita
C135221001**

Kepada

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

2026

LEMBAR PENGESAHAN (TESIS)

**PERBANDINGAN ROPIVACAINE 0,25% DENGAN BUPIVACAINE 0,25% PADA ERECTOR
SPINAE BLOCK PASIEN POST OPERASI TORAKOTOMI: TINJAUAN PADA SKALA
NYERI, KEBUTUHAN ANALGESIK DAN KADAR INTERLEUKIN-6**

*Comparison of 0.25% Ropivacaine and 0.25% Bupivacaine for Erector Spinae
Plane Block in Post-Thoracotomy Patients: Effects on Pain Scores, Analgesic
Consumption, and Interleukin-6 Levels*

dr. Anissa Nadya Karmelita

NIM. C135221001

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian
Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Anesthesiologi dan Terapi
Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada Tanggal
31 Maret 2026 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Pada

Program Studi Anesthesiologi dan Terapi Intensif

Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Makassar

Mengesahkan:

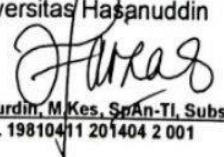
Pembimbing Utama


dr. Andi Adil, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp. An.KV(K)
NIP. 19810404 201503 1 003

Pembimbing Pendamping,


dr. Madonna D. Datu, Sp.An-TI, Subsp. M.N (K)
NIP. 197605172006042012

Ketua Program Studi
Anesthesiologi dan terapi intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Haizah Nurdin, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp. T.I.(K)
NIP. 19810411 201404 2 001



Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, Subsp. GH(K), Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama: dr. Anissa Nadya Karmelita

NIM: C135221001

Program Studi: Anestesiologi dan Terapi Intensif

Jenjang: PPDS-1

Menyatakan dengan ini bahwa tesis dengan judul **"PERBANDINGAN ROPIVACAINE 0,25% DENGAN BUPIVACAINE 0,25% PADA ERECTOR SPINAE BLOCK PASIEN POST OPERASI TORAKOTOMI: TINJAUAN PADA SKALA NYERI, KEBUTUHAN ANALGESIK DAN KADAR INTERLEUKIN-6"** adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing dr. Andi Adil, M.Kes, Sp.An-TI, Subsp. AnKv (K) selaku pembimbing I dan dr. Madonna D. Datu, Sp.An-TI, Subsp. M.N. (K) selaku pembimbing II.

Karya ilmiah ini belum diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam daftar pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 3 Juli 2026

Yang menyatakan,


DEB46ANX013410513
dr. Anissa Nadya Karmelita

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat, karunia, dan bimbingan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini dengan baik. Penelitian ini disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Anestesiologi, Terapi Intensif, dan Manajemen Nyeri Universitas Hasanuddin.

Pada kesempatan ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan, dukungan, dan doa sehingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan lancar, terutama kepada:

1. Allah SWT. atas segala nikmat, rahmat, dan karunia-Nya yang senantiasa menyertai setiap langkah penulis, sehingga tesis ini dapat diselesaikan dengan baik.
2. Dr.Andi Adil, M. Kes, Sp.An-TI, Subsp. AnKv (K) selaku Pembimbing I dan dr. Madonna D Datu, SpAn-TI, FCPM, Subsp. M.N (K), FIPM selaku Pembimbing II yang telah dengan sabar membimbing, memberikan arahan, ilmu, serta masukan berharga selama proses penyusunan penelitian.
3. Seluruh Dokter Konsulen Departemen Anestesi Universitas Hasanuddin atas bimbingan ilmu dan pengawasan selama penelitian berlangsung.
4. Orang tua, adik, dan saudara saya yang dengan ikhlas, sabar dan tulus mendukung, memanjatkan doa untuk saya dalam menyelesaikan pendidikan dan penelitian ini baik secara moril maupun materil.
5. Pegawai dan staf Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, serta semua pihak yang telah membantu kelancaran pelaksanaan penelitian ini.
6. Rekan-rekan Residen Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah memberikan dukungan moral maupun bantuan tenaga selama penelitian ini berlangsung.
7. Serta seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah memberikan bantuan dalam bentuk apapun kepada penulis.

Penulis menyadari penelitian ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk kesempurnaan penelitian ini mendatang. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat dan memberikan kontribusi bagi ilmu pengetahuan serta pelayanan medis di kemudian hari.

Makassar, 6 Juli 2026

A handwritten signature in black ink, featuring a large, stylized initial 'A' followed by a series of loops and a long, sweeping horizontal stroke extending to the right.

Anissa Nadya Karmelita

PERBANDINGAN ROPIVACAINE 0,25% DENGAN BUPIVACAINE 0,25% PADA
ERECTOR SPINAE BLOCK PASIEN POST OPERASI TORAKOTOMI:
TINJAUAN PADA SKALA NYERI, KEBUTUHAN ANALGESIK DAN KADAR
INTERLEUKIN-6

ABSTRAK

Latar Belakang: Nyeri pasca-torakotomi parah dan dikaitkan dengan komplikasi paru-paru. Blok bidang erektor spinae (ESP) adalah teknik analgesik regional yang efektif, tetapi bukti yang membandingkan ropivakain dan bupivakain masih terbatas.

Metode: Dalam uji coba terkontrol acak buta ganda ini, pasien torakotomi dewasa menerima blok ESP dengan ropivakain 0,25% atau bupivakain 0,25%. Skor nyeri (NRS), kebutuhan analgesik, dan kadar interleukin-6 (IL-6) serum dinilai dan dianalisis menggunakan uji bivariat dan model campuran linier.

Hasil: Tiga puluh pasien dianalisis. Kedua kelompok mencapai analgesia pascaoperasi segera yang efektif. Skor nyeri meningkat seiring waktu tetapi tidak berbeda secara signifikan antar kelompok. Kebutuhan analgesik dan kadar IL-6 sebanding sepanjang periode pengamatan. Analisis longitudinal menunjukkan bahwa waktu, tetapi bukan jenis anestesi, secara signifikan memengaruhi nyeri pascaoperasi.

Kesimpulan: Blok ESP memberikan analgesia pascaoperasi yang efektif setelah torakotomi. Ropivakain 0,25% secara klinis sebanding dengan bupivakain 0,25% dalam hal pengendalian nyeri, konsumsi analgesik, dan respons inflamasi, sehingga mendukung penggunaan kedua agen tersebut secara bergantian.

Kata kunci: Blok bidang erektor spinae; Torakotomi; Ropivakain; Bupivakain; Interleukin-6

Comparison of 0.25% Ropivacaine and 0.25% Bupivacaine for Erector Spinae Plane Block in Post-Thoracotomy Patients: Effects on Pain Scores, Analgesic Consumption, and Interleukin-6 Levels

ABSTRACT

Background: Post-thoracotomy pain is severe and associated with pulmonary complications. The erector spinae plane (ESP) block is an effective regional analgesic technique, but evidence comparing ropivacaine and bupivacaine remains limited.

Methods: In this double-blind randomized controlled trial, adult thoracotomy patients received ESP block with either 0.25% ropivacaine or 0.25% bupivacaine. Pain scores (NRS), analgesic requirements, and serum interleukin-6 (IL-6) levels were assessed and analyzed using bivariate tests and linear mixed models.

Results: Thirty patients were analyzed. Both groups achieved effective immediate postoperative analgesia. Pain scores increased over time but did not differ significantly between groups. Analgesic requirements and IL-6 levels were comparable throughout the observation period. Longitudinal analysis showed that time, but not anesthetic type, significantly influenced postoperative pain.

Conclusion: ESP block provides effective postoperative analgesia after thoracotomy. Ropivacaine 0.25% is clinically comparable to bupivacaine 0.25% in terms of pain control, analgesic consumption, and inflammatory response, supporting the interchangeable use of both agents.

Keywords: Erector spinae plane block; Thoracotomy; Ropivacaine; Bupivacaine; Interleukin-6

DAFTAR ISI

	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	viii
DAFTAR ISI	x
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Hipotesis	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
1.5.1 Manfaat Ilmiah	5
1.5.2 Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 <i>Erector Spinae Plane (ESP) Block</i>	6
2.1.1 Pengertian dan fungsi <i>erector spinae plane (ESP) block</i>	6
2.1.2 Farmakokinetik <i>erector spinae plane (ESP) block</i>	6
2.1.3 Efek sistemik <i>erector spinae plane (ESP) block</i>	7
2.1.4 Mekanisme analgesia dan imunomodulator blok ESP	8
2.2 Nyeri	11
2.2.1 Nyeri pembedahan	11
2.2.2 Nyeri nosiseptif	13
2.3 Nyeri pada torakotomi	15
2.3.1 Indikasi dan kontraindikasi torakotomi	15
2.3.2 Nyeri akut dan kronis pasca torakotomi	16
2.3.3 Patofisiologi nyeri pasca torakotomi	16
2.3.4 Faktor yang mempengaruhi nyeri pasca torakotomi	18
2.3.5 Manajemen nyeri pada torakotomi	19
2.4 Interleukin-6 (IL-6)	20
2.4.1 Pengertian dan fungsi IL-6	20

2.4.2	Peran IL-6 pada mekanisme nyeri	21
2.4.3	Kadar IL-6 pada nyeri pasca torakotomi	23
2.5	Bupivacaine	24
2.5.1	Pengertian dan fungsi bupivacaine	24
2.5.2	Indikasi dan kontraindikasi bupivacaine	25
2.5.3	Mekanisme aksi bupivacaine	25
2.5.4	Farmakologi bupivacaine	26
2.5.5	Efek samping bupivacaine	27
2.5.6	Penggunaan <i>erector spinae plane</i> (ESP) <i>block</i> bupivacain	28
2.6	Ropivacain	29
2.6.1	Indikasi dan kontraindikasi ropivacaine	29
2.6.2	Mekanisme aksi ropivacaine	30
2.6.3	Farmakologi ropivacaine	31
2.6.4	Efek samping ropivacaine	32
2.6.5	Penggunaan <i>erector spinae plane</i> (ESP) <i>block</i> ropivacaine terhadap skor nyeri, kebutuhan analgesik dan kadar IL-6	32
2.7	Perbandingan Ropivacaine dan Bupivacaine terhadap Nyeri, Kebutuhan Analgesik dan Kadar IL-6	33

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nyeri pasca operasi merupakan masalah klinis utama yang berhubungan dengan peningkatan risiko infeksi luka, pemulihan yang tertunda, dan peningkatan lama rawat inap di rumah sakit.¹ Torakotomi dianggap sebagai salah satu sayatan bedah yang paling sulit ditangani pasca operasi karena sangat nyeri dan nyeri dapat membuat pasien tidak dapat bernapas secara efektif, sehingga menyebabkan atelektasis atau pneumonia.²

Torakotomi adalah prosedur pembedahan untuk mendapatkan akses ke rongga pleura, ke paru-paru, ke jantung, ke kerongkongan atau untuk mendapatkan akses ke aorta toraks atau mediastinum anterior. Torakotomi merupakan langkah awal dalam pembedahan toraks termasuk pneumonektomi, lobektomi, reseksi segmen paru, biopsi, dan dekortikasi atau untuk mendapatkan akses eksplorasi toraks pada trauma besar.³ Intensitas nyeri pasca torakotomi sangat parah, dan gerakan dada saat bernapas semakin memperparahnya. Kontrol yang tidak memadai terhadap nyeri pasca torakotomi menyebabkan efek pada dada, sehingga menghambat upaya pernapasan dalam dan batuk. Efek kumulatif menghasilkan akumulasi sekret, yang menyebabkan atelektasis dan infeksi paru. Komplikasi paru pasca operasi meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien. Kontrol yang tidak memadai terhadap nyeri pasca torakotomi dapat menyebabkan berkembangnya nyeri kronis pada hingga 68% pasien.⁴

Etiologi nyeri pasca torakotomi melibatkan saraf interkostal, simpatis, vagus, atau frenikus. Nyeri nosiseptif timbul karena kerusakan jaringan somatik dan visceral, sedangkan komponen neuropatik timbul akibat peregangan atau kerusakan saraf interkostal akibat penggunaan retraktor tulang rusuk selama prosedur pembedahan.⁴ Nyeri pasca operasi

merupakan nyeri nosiseptif yang terjadi sekunder akibat nyeri inflamasi. Stres oksidatif dan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan Interleukin-6 (IL-6) berperan dalam perkembangan nyeri pasca operasi akut dan kronis.¹

Secara klinis, konsentrasi IL-6 telah digunakan sebagai penanda besarnya bedah setelah operasi besar, tetapi kinetiknya konsentrasi IL-6 berbeda berdasarkan pembedahan prosedur.⁵ Trauma pembedahan menyebabkan pembentukan IL-6 di jaringan sekitar cedera dan di kelenjar getah bening regional. IL-6 dapat bekerja langsung pada neuron nosiseptif untuk mendukung nyeri spontan dan timbul. Pusat germinal juga terbentuk sebagai respons terhadap produksi IL-6 di kelenjar getah bening, dan autoantibodi pendukung rasa sakit terbentuk. IL-6 diproduksi dengan cepat di jaringan yang terluka, dan peningkatan jumlah sitokin dapat diukur selama sehari-hari dalam sampel dari saluran pembuangan luka bedah, kulit di sekitar luka, dan plasma. Sitokin termasuk IL-6 dapat mendukung rasa sakit dengan bekerja pada neuron nosiseptif secara langsung.⁶ kadar IL-6 meningkat secara signifikan pada jam ke-3 pasca torakotomi.²⁶

Strategi manajemen nyeri dapat dilakukan dengan pemberian analgesia yang memadai seperti pemberian agen analgesik parenteral atau oral, blok regional dan agen analgesik tambahan.⁴ Blok regional memberikan kualitas analgesia yang lebih unggul dibandingkan dengan teknik analgesia intravena.⁴ Berbagai teknik regional, terutama analgesia epidural toraks telah banyak digunakan untuk mengurangi nyeri pasca operasi.¹ Sementara itu, blok bidang fasia yang paling banyak dipelajari dan mempunyai efikasi yang tinggi untuk nyeri pasca torakotomi adalah blok *erector spinae plane* (ESP).⁴

Pada penelitian Nagaraja *et al.* melaporkan bahwa skor nyeri sebanding antara blok ESP dan epidural hingga 12 jam pascaekstubasi. Blok ESP dapat berfungsi sebagai alternatif baik sebagai dosis tunggal atau sebagai infus berbasis kateter berkelanjutan untuk nyeri pascatorakotomi. Namun blok ESP relatif lebih mudah dilakukan dibandingkan dengan epidural.¹ Blok ESP memiliki keunggulan dalam hal kesederhanaan teknis

yang lebih baik, insiden hipotensi yang lebih rendah, dan pencegahan hematoma.² Keuntungan penggunaan ESP blok karena dapat memblokir rami dorsal saraf tulang belakang sehingga memberikan analgesia visceral. Blok ESP terletak jauh dari struktur neuraksial pusat sehingga menjadi prosedur yang relatif aman.⁴ Dibandingkan dengan teknik regional lainnya, blok ESP merupakan teknik yang aman dan sederhana. Panduan USG meningkatkan kemudahan dalam melakukan prosedur, meningkatkan tingkat keberhasilan, mengurangi komplikasi dan waktu timbulnya blokade. Blok ESP bilateral memberikan pereda nyeri yang baik dan mengurangi konsumsi analgesia pasca operasi serta komplikasi terkait penggunaan opioid.⁷

Bupivacaine adalah obat anestesi lokal golongan tengah yang bekerja lama dengan onset kerja yang lambat yaitu dalam waktu 15 menit dan bertahan selama 4-8 jam. Bupivacaine memiliki sifat toksisitas kardiotoxik dan sistem saraf pusat. Ropivacaine adalah agen anestesi lokal golongan tengah aksi panjang yang baru. Ropivacaine memiliki sifat anestesi lokal yang serupa dengan bupivacaine namun dengan potensi neurotoksisitas dan kardiotoxik yang lebih rendah.⁸ Perbandingan penggunaan bupivacaine dan ropivacaine sebagai analgesik telah banyak dilaporkan namun masih sangat terbatas dalam prosedur ESP blok.

Pada penelitian sebelumnya, Zengin *et al.* meneliti penggunaan blok ESP 0,25% bupivacaine yang diaplikasikan dengan anestesi lokal 20 ml dan 30 ml sebelum insisi bedah pada pasien torakotomi menunjukkan bahwa penggunaan anestesi lokal 30 ml memberikan analgesia yang lebih efektif.⁴⁶ Pada penelitian Chung *et al.* menyatakan bahwa konsentrasi ropivacaine optimal yang direkomendasikan untuk blok ESP pada pasien yang menjalani bedah torakoskopi berbantuan video (VATS) adalah 0,375%. Pada konsentrasi tersebut efektif dalam mengendalikan nyeri dan mengurangi kebutuhan opioid intraoperatif dengan efek samping minimal seperti hipotensi.³⁵

Namun sampai saat ini, hanya ada satu penelitian yang dilakukan oleh Sreedhar *et al.* yang melakukan perbandingan penggunaan bupivacaine dan ropivacaine dalam prosedur ESP blok. Hasil tersebut menunjukkan bahwa blok ESP dengan bupivacaine 0,25% memberikan efek analgesik pasca operasi yang lebih baik dan berkepanjangan dibandingkan ropivacaine 0,2% dengan stabilitas hemodinamik yang dapat diterima.⁷ Namun penelitian tersebut belum melakukan perbandingan terkait perubahan kadar IL-6 dan penggunaan *rescue* analgesik. Oleh karena itu, penelitian ini tertarik untuk meneliti perbandingan antara ropivacaine dan bupivacaine dengan *erector spinae plane* (ESP) *block* pada operasi torakotomi berdasarkan skala nyeri, kebutuhan analgesik dan kadar interleukin-6 (IL-6).

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian ini yaitu

1. Bagaimana perbandingan antara ropivacaine dan bupivacaine dengan *erector spinae plane* (ESP) *block* pada operasi torakotomi berdasarkan skala nyeri?
2. Bagaimana perbandingan antara ropivacaine dan bupivacaine dengan *erector spinae plane* (ESP) *block* pada operasi torakotomi berdasarkan kebutuhan analgesik?
3. Bagaimana perbandingan antara ropivacaine dan bupivacaine dengan *erector spinae plane* (ESP) *block* pada operasi torakotomi berdasarkan kadar interleukin-6 (IL-6)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan antara ropivacaine dan bupivacaine dengan *erector spinae plane* (ESP) *block* pada operasi torakotomi berdasarkan skala nyeri, kebutuhan analgesik dan kadar interleukin-6 (IL-6).

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai skala nyeri ropivacaine dengan *erector spinae plane* (ESP) *block* pada operasi torakotomi.
2. Menilai skala nyeri bupivacaine dengan *erector spinae plane* (ESP) *block* pada operasi torakotomi.
3. Membandingkan antara ropivacaine dan bupivacaine dengan *erector spinae plane* (ESP) *block* pada operasi torakotomi berdasarkan kebutuhan analgesik.
4. Membandingkan antara ropivacaine dan bupivacaine dengan *erector spinae plane* (ESP) *block* pada operasi torakotomi berdasarkan kadar interleukin-6 (IL-6).

1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini yaitu ropivacain dengan ESP sama baiknya dengan bupivacaine pada operasi thorakotomi terhadap skor nyeri dan kadar interleukin 6.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Ilmiah

Menjadi sumbangan data ilmiah pada keilmuan mengenai perbandingan antara ropivacaine dan bupivacaine dengan *erector spinae plane* (ESP) *block* pada operasi torakotomi berdasarkan skala nyeri, kebutuhan analgesik dan kadar interleukin-6 (IL-6).

1.5.2 Manfaat Praktis

Ropivacaine dan bupivacaine dengan *erector spinae plane* (ESP) *block* dapat digunakan untuk manajemen nyeri torakotomi dan dapat memberikan kemajuan pelayanan anestesi di masa yang akan datang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Erector Spinae Plane (ESP) Block*

2.1.1 Pengertian dan fungsi *erector spinae plane (ESP) block*

Blok *erector spinae plane (ESP)* merupakan teknologi blok saraf batang baru di mana anestesi lokal disuntikkan di antara bagian dalam otot erektor spinae dan proses transversal dan pertama kali dilaporkan oleh Forero *et al.* pada tahun 2016 mengenai pengobatan nyeri neuropatik toraks kronis dan nyeri pasca operasi pada bedah toraks. Blok ESP berfungsi dengan anestesi lokal yang menyebar di fasia torakolumbal, yang menghalangi cabang dorsal dan ventral saraf tulang belakang di area terkait dan mengurangi nyeri nosiseptif dan nyeri viseral pada saat yang bersamaan.²⁹

Blok ESP terbukti memiliki efek analgesik yang sesuai pada tingkat serviks, toraks, dan perut. Blok ESP memberikan analgesia yang efektif pada ekstremitas atas atau bawah jika dilakukan pada tingkat toraks dan lumbal yang tinggi. Selain itu, ESP memiliki tingkat komplikasi yang rendah.³⁰ Blok ESP merupakan prosedur sederhana yang memiliki keunggulan seperti profil keamanan tinggi dan memberikan efek analgesik yang luas dan telah diterapkan secara progresif pada analgesia perioperatif pada bedah toraks, perut, payudara, dan ortopedi. Blok ESP yang digunakan pada bedah tulang belakang lumbal efektif dalam meredakan nyeri pascaoperasi, mengurangi konsumsi opioid intraoperatif dan pascaoperasi, menurunkan laju penyelamatan analgesia, mengurangi jumlah *patient controlled intravenous analgesia (PCIA)*, memperpanjang waktu penyelamatan analgesik pertama, dan mengurangi efek samping terkait opioid.²⁹

2.1.2 Farmakokinetik *erector spinae plane (ESP) block*

Keberhasilan blok ESP bergantung pada penggunaan anestesi dalam jumlah besar. Target blok bukan saraf atau kompartemen kecil tetapi bidang virtual tempat penyebaran anestesi maka diperlukan volume besar untuk mencapai efek yang diinginkan. Lokal analgetik yang disuntikkan mencakup median satu dermatom setiap 3,4 ml larutan, penyebarannya dilaporkan sangat bervariasi. ESP dilakukan pada permukaan yang sangat bervaskularisasi, seperti pada kelompok otot *erector spinae* terdapat lapisan pembuluh darah. Tingkat adsorpsi lidokain yang cepat dari bidang ESP, dengan waktu

yang jauh lebih singkat untuk mencapai konsentrasi obat puncak (Tmax) dibandingkan dengan kinetika lidokain yang dilaporkan dalam penelitian lain yang menyelidiki teknik anestesi regional yang berbeda seperti blok selubung rektus, blok interkostal, dan epidural. anestesi. Tingkat adsorpsi penggunaan larutan bupivakain adrenalisasi (30 menit).³¹

Aplikasi blok ESP telah dilakukan dengan menggunakan volume 10-40 mL. Ketika kasus anak-anak dievaluasi, volumenya ditentukan berdasarkan berat badan anak. Dosis ini umumnya 0,5 mL/kg, tanpa melebihi dosis maksimal anestesi lokal pada anak. Pilihan agen anestesi lokal telah dilaporkan ropivacaine, levobupivacaine, bupivacaine (pada konsentrasi 0,5%, 0,25%, atau 0,375%), dan lidokain (konsentrasi 1% atau 2%). agen anestesi lokal, agen yang sesuai untuk penggunaan sekali suntik yang akan tetap di bawah dosis maksimum dan harian harus dipilih. Konsentrasi yang lebih tinggi diperlukan untuk anestesi bedah dan konsentrasi yang lebih rendah untuk analgesia pasca operasi.³²

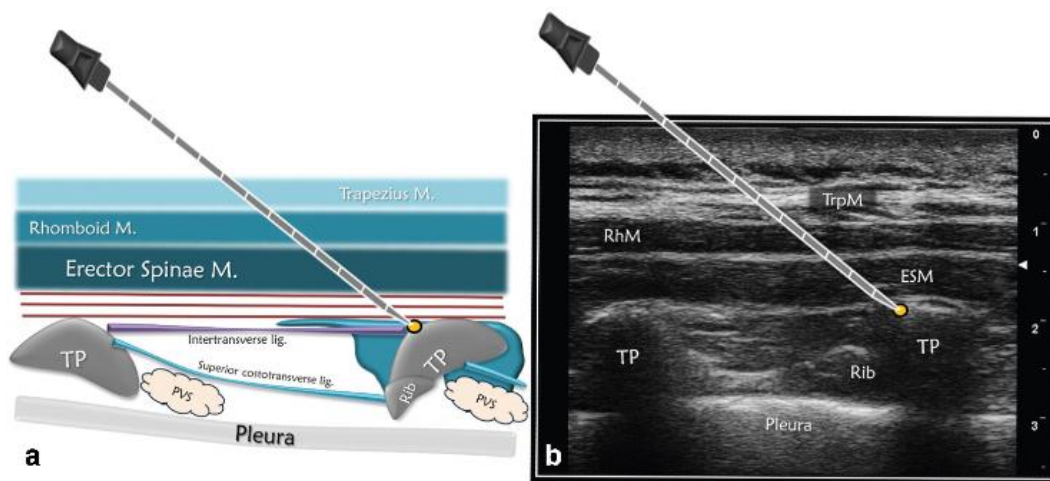
2.1.3 Efek sistemik *erector spinae plane* (ESP) block

Blok ESP mungkin terjadi dalam konsentrasi plasma anestesi lokal yang efektif cenderung berada pada batas bawah kisaran terapeutik. Efek sistemik kurang signifikan pada blok ESP injeksi tunggal dibandingkan blok kontinu. Blok bidang fasia seperti blok ESP ditandai dengan penyuntikan anestesi lokal dalam jumlah besar dengan dosis yang mendekati batas maksimum yang direkomendasikan, menghasilkan konsentrasi plasma yang mungkin mempunyai efek analgesik sistemik.³³

Dalam penelitian farmakokinetik yang melibatkan blok ESP, Cmax tidak pernah dilaporkan melebihi tingkat toksisitas pada titik penelitian mana pun. Selain itu, tingkat keseluruhan komplikasi yang terkait dengan blok ESP diperkirakan rendah, dengan kurang dari dua komplikasi setiap 10.000 pasien. Oleh karena itu, blok ESP aman pada dosis anestesi yang umum digunakan. Namun, mengingat besarnya volume yang digunakan untuk blok ini, anestesi lokal biasanya diberikan dengan dosis yang mendekati batas maksimum yang direkomendasikan (misalnya ropivacaine 3 mg/Kg, bupivacaine 3 mg/Kg, lidokain 4,5 mg/Kg). Beberapa penulis telah menyarankan bahwa penggunaan LA dengan konsentrasi yang lebih rendah ketika melakukan blok ESP.³¹

2.1.4 Mekanisme analgesia dan imunomodulator blok ESP

Blok ESP melibatkan penyuntikan anestesi lokal ke dalam ruang antara proses transversal vertebra dan fasia dalam otot erector spinae. Blok ini dapat mempengaruhi rami dorsal saraf tulang belakang, dan ini merupakan teknik anestesi regional yang diinginkan untuk operasi fusi tulang belakang karena aman dan mudah dilakukan saat menggunakan USG untuk mengidentifikasi penanda tulang.³⁴ Blok ESP dilakukan dengan menyuntikkan larutan anestesi lokal (LA) pada bidang virtual antara proses transversal dan kelompok otot erector spinae, dengan larutan anestesi kemudian menyebar ke sejumlah tingkat tulang belakang yang bervariasi (Gambar 1).³¹



Gambar 1. Panel a: Representasi grafis dari teknik blok ESP. Setelah kontak dengan proses transversal, anestesi disuntikkan. Panel b: Anatomi ultrasonografi terkait teknik.

Keterangan: TP: Transverse Process, M Muscle, PVS: Paravertebral Space: Lig: Ligament.

Dikutip dari: De Cassai A, Geraldini F, Costa F, Tulgar S. Local anesthetics and erector spinae plane blocks: a spotlight on pharmacokinetic considerations and toxicity risks. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2022;18(9):537–9.

Untuk blokade sensorik pada dermatom yang sesuai, blok diberikan pada tingkat T6-T10 untuk operasi perut bagian atas dan tingkat T8-L2 untuk sayatan perut bagian bawah. Garis tengah (proses spinosus) dan proses transversal kemudian ditandai secara bilateral. Dengan menggunakan teknik steril, jarum 80mm 22G dimasukkan ke arah kranial-kaudal pada bidang transduser ultrasonik menuju proses transversal. Jarum melintasi tiga lapisan otot, dari posterior ke anterior: trapezius, rhomboid, dan erector spinae, hingga menyentuh proses transversal (Gambar 7). Anestesi lokal disuntikkan sedikit demi sedikit sebanyak 20-40 mL setelah aspirasi berulang secara hati-hati untuk

menghindari injeksi intravaskular. Baik ropivacaine 0,2% atau bupivacaine 0,375%-0,5% digunakan.³⁰

ESPB memiliki keunggulan dalam pengendalian nyeri pasca operasi dibandingkan blok saraf lain seperti blok epidural dan paravertebral konvensional. ESPB lebih mudah untuk dilakukan dan divisualisasikan dalam USG, karena blok bidang interfisial yang dipandu USG disuntikkan ke bidang antara proses transversal dan otot erector spinae. Meskipun mekanisme pasti dari ESPB belum ditentukan, efek analgesik dari blok ESP adalah akibat dari blokade rami dorsal dan ventral saraf tulang belakang, bersama dengan serabut simpatis, dan menunjukkan bahwa penyebaran epidural juga mungkin terjadi. Oleh karena itu, blok ESP dianggap sebagai pilihan yang baik untuk mengendalikan nyeri pascaoperasi pada pasien yang menjalani bedah kardioraks dengan efek analgesik untuk nyeri pascaoperasi serupa dengan blok epidural toraks dengan keuntungan efek samping yang lebih sedikit.³⁵

Praktek standar untuk melakukan blok SPB saat ini menggunakan panduan USG untuk menyuntikkan anestesi lokal antara otot erector spinae dan proses transversal vertebra lumbal. Hal ini menyebabkan penyebaran LA cephalad, ke arah kaudal dan melalui ruang paravertebral antara vertebra yang berdekatan sehingga menghalangi rami dorsal dan ventral saraf tulang belakang. Penyumbatan tersebut membantu mencapai blok sensorik multi-dermatom pada dinding lumbal dan perut anterior, posterior dan lateral.⁷

Suntikan pada blok ESP hampir selalu berupa ropivacaine, bupivacaine, atau levobupivacaine. Meskipun sebagian besar ahli sepakat bahwa semua anestesi lokal diharapkan memiliki sifat kerja sistemik yang sama, penelitian laboratorium menemukan bahwa S-enantiomer murni seperti ropivacaine dan levobupivacaine memiliki sifat anti-inflamasi dan anti-mikroba yang kurang kuat.³³ Mekanisme imunomodulator blok ESP dipostulatkan dalam penelitian pada babi di mana pewarna menyebar ke kelenjar getah bening paraspinal, namun tidak ke ruang paravertebral. Sistem limfatik adalah sistem peredaran darah penting untuk makromolekul endogen dan eksogen yang semakin banyak dieksplorasi sebagai sebuah jalur untuk terapi obat yang ditargetkan. Selain itu ada interaksi dua arah antara neuron nosiseptor dan sistem kekebalan. Nosiseptif perifer yang dimediasi imun terfokus pada sel imun bawaan seperti neutrofil dan sel mast,

limfosit T juga melepaskan sitokin (misalnya interleukin-5, interleukin-17, interferon gamma) yang juga mengaktifkan nosiseptor perifer. Limfosit T berperan dalam sensitisasi sentral, berpartisipasi dalam crosstalk dengan mikroglia, astrosit, dan oligodendrosit untuk memodulasi sinapsis antara neuron nosiseptor dan interneuron orde kedua di tanduk dorsal. Setiap respons analgesik yang dimediasi oleh sistem imun adaptif akan berperan dalam crosstalk dengan mikroglia, astrosit, dan oligodendrosit. Mekanisme kerja imunomodulator berbasis limfatik untuk blok ESP masih lebih spekulatif.

Efek analgesik diperantarai oleh persarafan fasia. Mekanisme untuk blok bidang fasia berkaitan dengan tindakan langsung anestesi lokal pada fasia itu sendiri. Hal ini disebabkan karena kayanya persarafan fasia torakolumbal, terutama oleh persarafan simpatis dan hubungan antara mekanoreseptor fasia, nyeri punggung kronis, dan refleks vasomotor. Anestesi lokal dapat memblokir nosiseptor di otot erector spinae dan fasia torakolumbalis dan berkontribusi terhadap kemanjuran blok ESP dalam mengobati nyeri punggung akut dan kronis. Teori lain didasarkan pada konsep fungsional fasia sebagai matriks jaringan ikat seluruh tubuh yang menghubungkan tidak hanya otot tetapi juga organ dan sistem tubuh lain. Stimulasi fasia dengan terapi fisik atau jarum akupunktur dapat memicu modulasi sel. proses tidak hanya di jaringan sekitar tetapi juga di tempat yang jauh melalui penghubung bidang fasia. Secara keseluruhan, analgesia blok ESP dimediasi oleh efek langsung apa pun pada pasien fasia torakolumbal.³³

Blok ESP bilateral dilaporkan digunakan untuk analgesik yang efektif dan jangka panjang pada pasien dengan fraktur vertebra lumbal transversal. Blok ESP bilateral telah dilaporkan sebagai analgesia yang efektif pada hiperalgesia yang disebabkan oleh pankreatitis akut. Blok sensorik antara dermatom Th4 dan Th10 tercapai dan NRS turun dari 10/10 menjadi 2/10 ketika 15 mL bupivakain 0,25% diaplikasikan secara bilateral pada Th6 tingkat. Nyeri pankreatitis akut hanya dapat ditangani melalui penyumbatan serat visceral dan simpatis pada pleksus seliaka, yang merupakan kelanjutan dari cabang rantai simpatis dari akar saraf Th5 dan Th9.³²

2.2 Nyeri

2.2.1 Nyeri pembedahan

Nyeri didefinisikan sebagai pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial.⁹ Menurut *International Association for the Study of Pain* (IASP), nyeri didefinisikan sebagai pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan, terkait dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial.^{10,11} Sementara itu, nyeri pembedahan dinyatakan berhubungan dengan komponen somatik yang berasal dari sayatan bedah dan komponen visceral yang berasal dari peritoneum. Peritoneum merupakan organ yang aktif secara metabolik dan organ yang merespon luka bedah melalui respons imunologi dan inflamasi lokal dan sistemik. Peritoneum terdiri dari nosiseptor diam yang diaktifkan oleh cedera bedah dan peradangan intraperitoneal yang mempengaruhi nyeri visceral.⁵

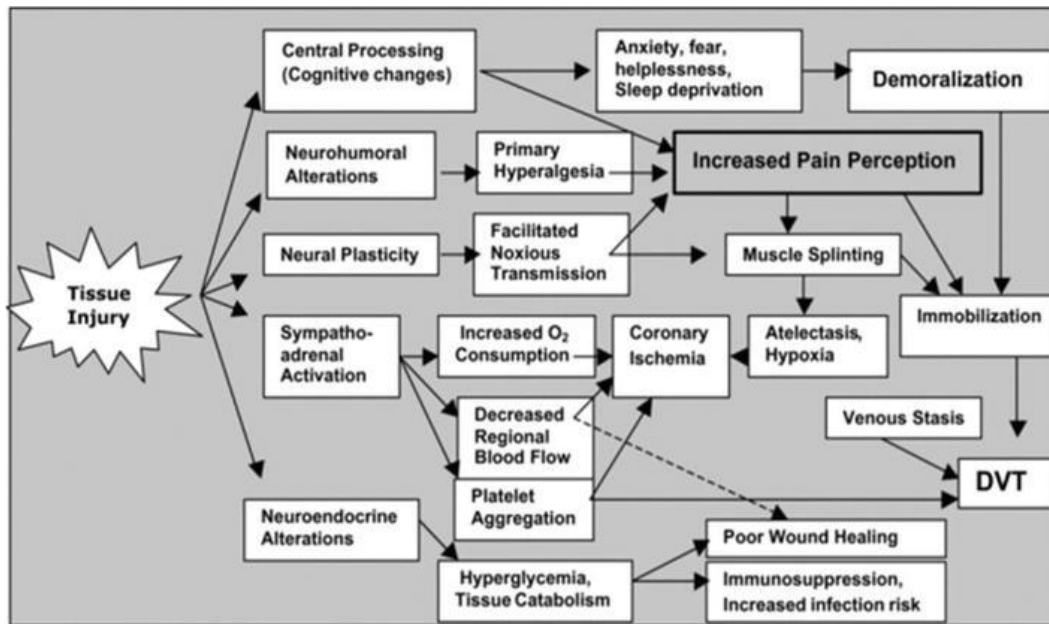
Etiologi nyeri akut pasca operasi bersifat multifaktorial. Cedera jaringan akibat pembedahan melepaskan histamin dan mediator inflamasi (bradikinin, prostaglandin, serotonin, dan faktor pertumbuhan saraf), yang pada gilirannya mengaktifkan nosiseptor perifer. Nosiseptor mengirimkan informasi nosiseptif ke sistem saraf pusat melalui transduksi dan transmisi. Rangsangan berbahaya ditransduksi oleh nosiseptor perifer dan ditransmisikan oleh serabut saraf A-delta dan C ke tanduk dorsal sumsum tulang belakang, di mana terjadi integrasi input modulasi perifer dan descending (yaitu serotonin, norepinefrin, GABA, enkephalin). Setelah modulasi kompleks, informasi ini diteruskan melalui saluran spinotalamikus dan saluran spinoreticular ke pusat yang lebih tinggi dimana nyeri dirasakan. Beberapa masukan diteruskan ke tanduk ventral dan ventrolateral untuk memulai refleksi tulang belakang segmental, yang berhubungan dengan peningkatan tonus otot rangka, penghambatan fungsi saraf frenikus, atau penurunan motilitas gastrointestinal. Pelepasan mediator inflamasi secara konstan di perifer membuat nosiseptor fungsional menjadi peka dan mengaktifkan nosiseptor yang tidak aktif yang menyebabkan penurunan ambang aktivasi dan peningkatan laju pelepasan. Cedera bedah selain menyebabkan sensitisasi jalur primer dan sentral juga menimbulkan perasaan takut, cemas, dan frustrasi. Input berbahaya yang intens dari perifer dapat menyebabkan sensitisasi sentral dan hipereksitabilitas yang menyebabkan

perubahan sistem saraf pusat pasca cedera yang persisten selain perubahan fungsional pada tanduk dorsal (sensitisasi tulang belakang). Hal tersebut dapat menyebabkan perkembangan nyeri akut menjadi nyeri kronis.¹²

Ada beberapa respon sistemik terhadap pembedahan, termasuk aktivasi sistem saraf simpatis, respon stres neuroendokrin, dan perubahan imunologi inflamasi. Perubahan patofisiologis yang umum diamati meliputi:¹²

1. Perubahan neurohumoral (sensitisasi perifer) yang terjadi di lokasi dan di daerah yang berbatasan langsung dengan cedera
2. Pergantian fungsi sinaptik dan proses nosiseptif di sumsum tulang belakang dan korteks limbik
3. Aktivasi simpato-adrenal mengakibatkan peningkatan denyut jantung dan tekanan darah serta berkurangnya aliran darah regional
4. Respon neuroendokrin menyebabkan hiperglikemia dan keseimbangan nitrogen negatif serta pergantian fungsi sinaptik.

Setelah cedera jaringan yang luas (setelah operasi), impuls nosiseptif merangsang sel simpatis di hipotalamus dan neuron preganglionik di kornu lateral anterior. Trauma bedah menyebabkan peningkatan konsentrasi epinefrin dan norepinefrin plasma. Besaran dan durasi pelepasan katekolamin berhubungan langsung dengan faktor pasien seperti jenis pembedahan, respons simpatis yang melekat, usia pasien, dan polimorfisme genetik. Perubahan patofisiologis yang terkait dengan peningkatan tonus simpatis dan perubahan perfusi regional diilustrasikan pada Gambar 2.¹² Klasifikasi nyeri kronis terbagi dalam tiga kategori besar yaitu nyeri nosiseptif yang merupakan nyeri akibat penyakit atau kerusakan jaringan, nyeri neuropatik yang merupakan nyeri yang disebabkan oleh penyakit atau kerusakan sistem somatosensori, dan nyeri campuran yang merupakan nyeri nosiseptif dan nyeri neuropatik yang terjadi bersamaan.¹³

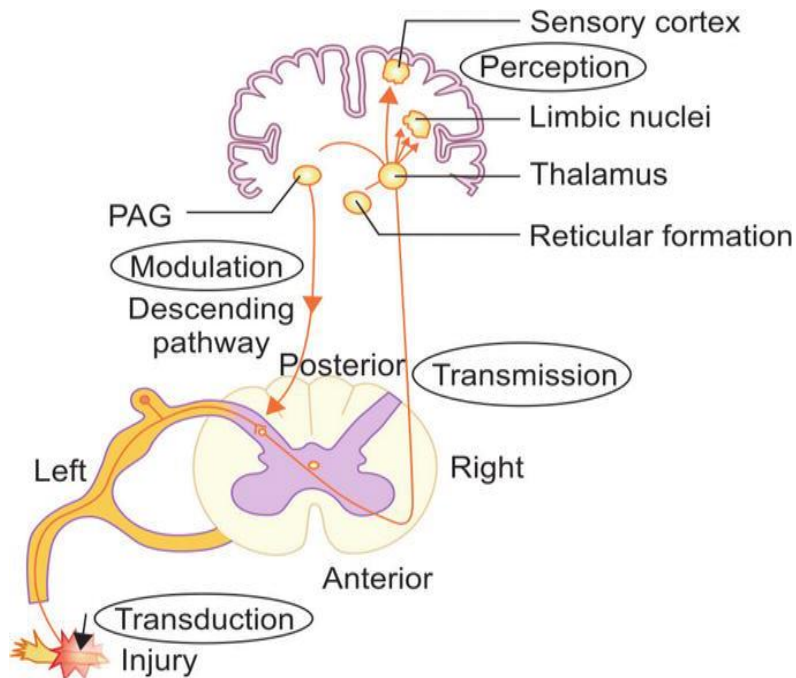


Gambar 2. Patofisiologi nyeri pasca operasi

Dikutip dari: Khatib S, Razvi SSN, Shaikh MM, Khan MM. Acute Post-Operative Pain Management. Intech Open, Slov Univ Ljubljana. 2022

2.2.2 Nyeri nosiseptif

Nyeri nosiseptif merupakan nyeri yang timbul dari kerusakan aktual atau terancam pada jaringan non-saraf dan disebabkan oleh aktivasi nosiseptor. Nyeri nociseptif dapat dibagi lagi menjadi nyeri somatik dan visceral. Nyeri somatik adalah nyeri superfisial atau mendalam yang berasal dari jaringan perifer (misalnya, kulit, otot, tulang). Nyeri visceral berasal dari dalam perut atau organ tertentu.¹⁴ Istilah nosisepsi adalah suatu proses dimana informasi tentang kerusakan jaringan disampaikan ke sistem saraf pusat. Nosiseptor adalah ujung saraf yang terspesialisasi, bebas, dan tidak bermielin yang menyampaikan berbagai rangsangan ke ujung saraf yang ditafsirkan oleh otak sebagai nyeri. Banyak pasien dapat mengalami nyeri tanpa adanya stimulus berbahaya. Proses transmisi nyeri diilustrasikan pada Gambar 3 dan melibatkan empat langkah yaitu transduksi: konversi energi dari stimulus termal, mekanik, atau kimia yang berbahaya menjadi energi listrik melalui nosisepsi, transmisi: proses transfer sinyal-sinyal ini dari perifer ke sumsum tulang belakang dan otak, persepsi: apresiasi sinyal-sinyal ini di struktur yang lebih tinggi sebagai rasa sakit, modulasi: masukan penghambat/fasilitator menurun dari otak yang mempengaruhi transmisi nosiseptif di tingkat sumsum tulang belakang.¹²



Gambar 3. Proses nyeri nosiseptif

Dikutip dari: Khatib S, Razvi SSN, Shaikh MM, Khan MM. Acute Post-Operative Pain Management. Intech Open, Slov Univ Ljubljana. 2022

Proses yang terlibat dalam nosiseptif dijelaskan sebagai berikut:¹⁵

1. Transduksi

Proses ini terjadi di periferal ketika rangsangan berbahaya (menyakitkan) menyebabkan kerusakan jaringan. Zat peka segera dilepaskan oleh sel-sel yang rusak dan ini mengaktifkan atau menyadarkan nosiseptor. Zat kepekaan ini termasuk prostaglandin (PG), bradikinin (BK), serotonin (5HT), zat P (SP) dan histamin (H). Potensi aksi dihasilkan ketika Na^+ (natrium) bergerak ke dalam sel dan transfer ion lainnya terjadi.

2. Transmisi

Pada tahap ini, potensial aksi bergerak dari tempat asalnya di perifer ke kornu dorsalis medula spinalis dan kemudian naik ke pusat yang lebih tinggi di otak. Impuls saraf dikirim dari sumsum tulang belakang ke otak.

3. Modulasi

Di sinilah melalui intervensi farmakologis dan non-farmakologis, persepsi rasa sakit diubah. Neuron yang berasal dari batang otak turun ke sumsum tulang

belakang dan melepaskan zat-zat seperti opioid endogen, serotonin (5HT) dan norepinefrin (NE) yang menghambat transmisi impuls berbahaya (menyakitkan).

4. Persepsi

Pada tahap ini adalah ketika individu menjadi sadar akan rasa sakit.

Transduksi merupakan langkah awal, dan transmisi mengubah sinyal listrik menjadi potensial aksi dalam neuron orde pertama, oleh karena itu menurunkan sinyal untuk mencapai otak yang akan dirasakan. Transmisi terjadi secara serempak dan dengan cara menurun, bekerja pada neuron orde kedua dan tanduk dorsal.¹⁶

2.3 Nyeri pada torakotomi

2.3.1 Indikasi dan kontraindikasi torakotomi

Torakotomi adalah sayatan pada rongga pleura di dada. Torakotomi untuk mendapatkan akses ke organ dada, paling sering jantung, paru-paru, atau kerongkongan, atau untuk akses ke aorta toraks atau tulang belakang anterior. Prosedur torakotomi merupakan manuver pembedahan besar dan merupakan langkah pertama dalam banyak pembedahan toraks termasuk lobektomi atau pneumonektomi untuk kanker paru-paru dan oleh karena itu memerlukan anestesi umum dengan pemasangan selang endotrakeal dan ventilasi mekanis, bronkoskop kaku juga dapat digunakan jika diperlukan. Torakotomi dianggap sebagai salah satu sayatan bedah yang paling sulit ditangani pasca operasi, karena sangat nyeri dan nyeri dapat membuat pasien tidak dapat bernapas secara efektif, sehingga menyebabkan atelektasis atau pneumonia.²

Indikasi torakotomi paling umum meliputi perawatan bedah penyakit aorta distal, jantung, esofagus, dan paru. Penyakit aorta toraks distal termasuk diseksi, ruptur, atau penyakit aneurisma. Penyakit jantung yang memerlukan sayatan torakotomi termasuk kelainan jantung bawaan (cacat septum atrium), penyakit katup pada katup aorta, mitral, atau trikuspid, lokasi spesifik penyakit arteri koroner, penyakit perikardial, dan tumor jantung dan perikardium tertentu. Kontraindikasi torakotomi dapat bersifat absolut atau relatif dan bergantung pada keadaan sekitar torakotomi. Torakotomi dikontraindikasikan pada pasien yang pernah menjalani torakotomi sebelumnya di lokasi yang direncanakan, sehingga masuk kembali menjadi tidak aman, terlalu lemah untuk menjalani anestesi, dan pada pasien yang tidak mendapatkan manfaat dari intervensi bedah.¹⁷

2.3.2 Nyeri akut dan kronis pasca torakotomi

Torakotomi adalah sayatan yang sangat menyakitkan, dengan trauma yang signifikan dan kekuatan gangguan yang melibatkan beberapa otot dan lapisan fascia, tulang rusuk, bundel neurovaskular dan pleura yang berlebihan dengan gerakan terus menerus selama pernapasan pasien. Nyeri akut pasca torakotomi yang parah mungkin disebabkan oleh retraksi, reseksi, atau patah tulang rusuk, dislokasi sendi kostovertebral, cedera saraf interkostal, dan iritasi lebih lanjut pada pleura oleh selang dada. Analgesia pasca-torakotomi yang tidak memadai mempunyai efek pernafasan yang besar, karena pernafasan memerlukan peregangan pada sayatan, yang sangat menyakitkan. Pasien tanpa analgesia yang adekuat berusaha mencegah peregangan insisi dengan mengontraksikan otot ekspirasi.³

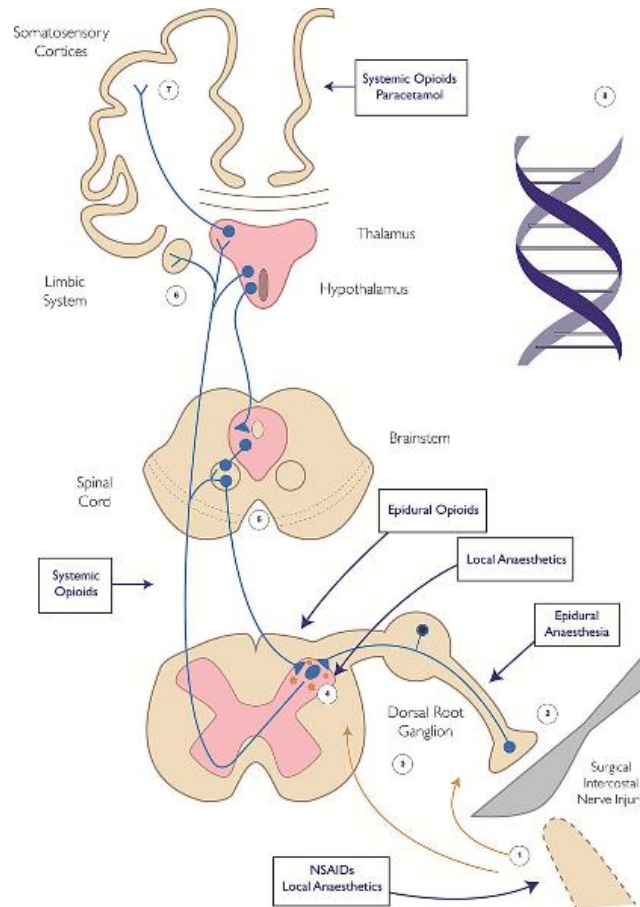
Faktor dan mekanisme yang terlibat dalam timbulnya nyeri kronis setelah torakotomi termasuk kerusakan saraf interkostal, karena pembedahan secara rutin menghancurkan saraf interkostal, karena saraf terbuka di sisi ekor tulang rusuk. Saraf juga dapat terputus total atau dimasukkan ke dalam jahitan saat menutup dada atau rusak secara mekanis selama reseksi tulang rusuk akibat kompresi dengan retraktor. Selain itu, patah tulang rusuk yang tidak disengaja dapat merusak saraf interkostal atau menjepit saraf interkostal selama penyembuhan, sehingga menyebabkan gejala nyeri neuropatik. Hiperalgnesia atau allodynia disertai mati rasa merupakan diagnostik untuk cedera saraf. Gejala-gejala ini sering terjadi di sepanjang area persarafan saraf interkostal dan merupakan gambaran paling umum dari nyeri kronis pasca torakotomi.³

2.3.3 Patofisiologi nyeri pasca torakotomi

Nyeri pasca torakotomi timbul dari mekanisme nosiseptif dan neuropatik yang berasal dari aferen somatik dan visceral. Aferen somatik nosiseptif dikirimkan oleh saraf interkostal setelah sayatan kulit, retraksi tulang rusuk, pembelahan otot, cedera pada pleura parietal, dan penyisipan chest drain ke tanduk dorsal ipsilateral sumsum tulang belakang (T4 – T10). Aferen kemudian ditransmisikan ke sistem limbik dan korteks somatosensori melalui sistem anterolateral kontralateral sumsum tulang belakang. Aferen visceral nosiseptif dikirimkan oleh saraf frenikus dan vagus setelah cedera pada bronkus, pleura visceral, dan perikardium. Menanggapi cedera jaringan tersebut, mediator inflamasi seperti prostaglandin, histamin, bradikinin, dan kalium dilepaskan.

Mediator tersebut secara langsung mengaktifkan nosiseptor, meningkatkan aktivitasnya, dan mengurangi ambang nyeri. Respons yang diperkuat terhadap rasa sakit ini disebut sensitisasi primer dan menyebabkan rasa sakit yang semakin parah saat bernapas atau batuk setelah operasi. Nosisepsi yang berlanjut selama periode perioperatif menyebabkan hipereksitabilitas neuron tanduk dorsal dan pusat nyeri yang lebih tinggi melalui aktivasi reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) sebagai respons terhadap zat P, peptida terkait gen kalsitonin, dan glutamat, yang menyebabkan sensitisasi nyeri sentral. Kondisi tersebut seiring dengan berkembangnya nyeri neuropatik, dapat menandakan timbulnya nyeri kronis. Nyeri neuropatik, setelah cedera saraf interkostal, berkembang melalui mekanisme yang ditunjukkan pada Gambar 3, dan menghasilkan paradoks penurunan masukan sensorik (dari sentuhan, suhu, dan tekanan) dengan hipersensitivitas (disestesia, allodynia, hiperalgesia, dan hiperpatia).¹⁸

Pada Gambar 4, (1) Sel Schwann yang mengalami denervasi dan makrofag yang menginfiltrasi distal cedera saraf menghasilkan mediator lokal dan sistemik yang menggerakkan sinyal nyeri. (2) Neuroma pada lokasi cedera merupakan sumber rangsangan spontan ektopik pada serabut sensorik. (3) Perubahan ekspresi gen di ganglion akar dorsal mengubah rangsangan, daya tanggap, transmisi, dan kelangsungan hidup neuron sensorik. (4) Tanduk punggung merupakan tempat perubahan aktivitas dan ekspresi gen, menghasilkan sensitisasi sentral, hilangnya interneuron penghambat, dan aktivasi mikroglial, yang bersama-sama memperkuat aliran sensorik. (5) Kontrol desendens batang otak memodulasi transmisi di sumsum tulang belakang. (6) Sistem limbik dan hipotalamus berkontribusi terhadap perubahan suasana hati, perilaku, dan refleksi otonom. (7) Sensasi nyeri dihasilkan di korteks (pengalaman masa lalu, masukan budaya, dan harapan menyatu untuk menentukan apa yang dirasakan pasien). (8) DNA genom mempengaruhi (atau tidak) pasien terhadap nyeri kronis dan mempengaruhi reaksi mereka terhadap pengobatan.¹⁸



Gambar 4. Jalur nyeri menunjukkan mekanisme nyeri neuropatik dan tempat kerja analgesik.

Dikutip dari: Mesbah A, Yeung J, Gao F. Pain after thoracotomy. BJA Educ. 2016;16(1):1–7.

2.3.4 Faktor yang mempengaruhi nyeri pasca torakotomi

Faktor yang mempengaruhi nyeri pasca torakotomi yaitu

1. Faktor pembedahan

Pendekatan posterolateral pada torakotomi memberikan akses bedah terbaik. Namun, tindakan tersebut melibatkan pembagian otot latissimus dorsi, dan terkadang otot serratus anterior dan trapezius, sehingga menghasilkan salah satu sayatan bedah yang paling menyakitkan. Pendekatan *sparing* otot alternatif dimana sayatan otot diganti dengan diseksi dan refleksi ke tulang rusuk banyak digunakan saat ini. Namun, berkurangnya bidang pandang dapat menyebabkan retraksi tulang rusuk yang berlebihan, patah tulang, dislokasi, gangguan costovertebral, dan kerusakan pada saraf interkostal. Sayatan tersebut juga dapat mencakup beberapa dermatom dibandingkan

dengan dermatom tunggal pada pendekatan posterolateral; misalnya, sayatan aksila memanjang secara vertikal ke bawah. Sebagai alternatif, semakin banyak operasi torakoskopi berbantuan video (VATS) yang dilakukan yang dapat mengurangi nyeri akut jika kerusakan saraf interkostal dapat dihindari dengan membatasi jumlah dan ukuran port interkostal yang digunakan. Namun, kejadian nyeri kronis tampaknya serupa dengan torakotomi terbuka.¹⁸

2. Faktor pasien

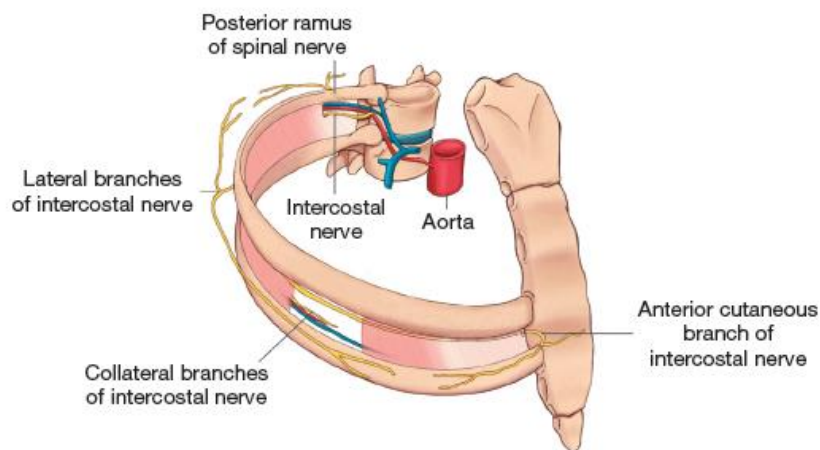
Pasien berusia muda, berjenis kelamin perempuan, dengan riwayat depresi dan kecemasan, serta kurang mendapat informasi tentang rencana penatalaksanaan, lebih mungkin mengalami nyeri akut pasca bedah, namun risiko-risiko tersebut tidak terjadi pada pasien tersebut memiliki riwayat depresi dan kecemasan pada pasien torakotomi.¹⁸

2.3.5 Manajemen nyeri pada torakotomi

Sifat nyeri torakotomi akut yang multifaktorial menghalangi penggunaan teknik analgesik tunggal untuk memblokir semua aferen nyeri. Keberhasilan lebih mungkin terjadi dengan pendekatan multimodal yang menargetkan beberapa lokasi di sepanjang jalur nyeri, dan menggabungkan anestesi regional dengan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), opioid, dan obat tambahan parenteral lainnya.¹⁸ Tatalaksana nyeri pasca torakotomi dapat dilakukan dengan menggunakan modalitas yang berbeda untuk mengendalikan nyeri pasca torakotomi: Analgesia preemtif secara farmakologi menginduksi keadaan analgesik yang efektif sebelum trauma bedah menyebabkan penurunan kebutuhan analgesik pasca operasi. Hal ini melibatkan infiltrasi luka dengan anestesi lokal, pemberian opioid, ketamin, atau NSAID dengan dosis yang memadai, atau blokade saraf pusat.³

Tatalaksana dengan analgesik sistemik dapat dilakukan dengan menggunakan opioid, *acetaminophen and NSAID, Cyclooxygenase (COX)-2-specific Inhibitors, gabapentin* dan *Pregabalin, IV Lidocaine Infusion, ketamine*. Modalitas analgesik regional berupa regimen sistemik multimodal konvensional (oral dan parenteral) sulit atau terkadang tidak mungkin diterapkan karena masalah keselamatan/kesesuaian pasien, terutama pada pasien lanjut usia yang lemah dan memiliki banyak penyakit penyerta. Banyak modalitas analgesia regional diterapkan untuk menghindari efek buruk opioid sistemik dan elemen lain dari rejimen sistemik multimodal seperti *Thoracic Epidural*

*Analgesic (TEA) Blocks, Thoracic Paravertebral Blocks (PVB), Intrathecal opioid analgesia, Serratus Anterior Plane Blocks (SAPB), Intercostal Nerve Blocks, Interscalene Block, Erector Spinae Plane (ESP) Block, dan interpleural block.*³ Prosedur-prosedur tersebut digunakan berkaitan dengan blok syaraf yang berkaitan dengan torakotomi. Persyarafan kulit pada torak yang berhubungan dengan bedah torak disediakan terutama oleh saraf interkostal T3-T8 dan saraf frenikus (Gambar 5). Dua saraf kulit utama, saraf kulit lateral dan anterior, masing-masing memberikan persarafan sensorik pada kulit lateral dan anterior dada. Selain itu, saraf supraklavikula memberikan persarafan kulit ke bagian paling atas dada.¹⁹



Gambar 5. Persarafan sensorik pada dada

Dikutip dari: Clairoux A, Issa R, Bélanger M-È, Urbanowicz R, Richebé P, Brulotte V. Perioperative pain management for thoracic surgery: a narrative review of the literature. *Curr Challenges Thorac Surg.* 2023;5(9):36–36.

2.4 Interleukin-6 (IL-6)

2.4.1 Pengertian dan fungsi IL-6

Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin pleiotropik proinflamasi dengan berat molekul rendah 26 kDa dengan 185 asam amino yang diproduksi oleh banyak jenis sel seperti neutrofil, makrofag, monosit, fibroblas, sel endotel, limfosit, dan sel tumor.²⁰ Situs utama sintesis IL-6 adalah sel imun berupa makrofag, sel glial dan neuron. Semua sitokin dari famili IL-6 bekerja melalui transduser sinyal IL-6 umum gp130/IL6ST. Meskipun demikian, IL-6 bersama dengan subunit pengikat ligan (IL-6R) menggunakan kompleks reseptor homomerik gp130/ IL6ST untuk mengatur inflamasi. Sinyal IL-6 yang berkumpul pada jalur pensinyalan umum di neuron yang memberikan tindakan pro-regeneratif

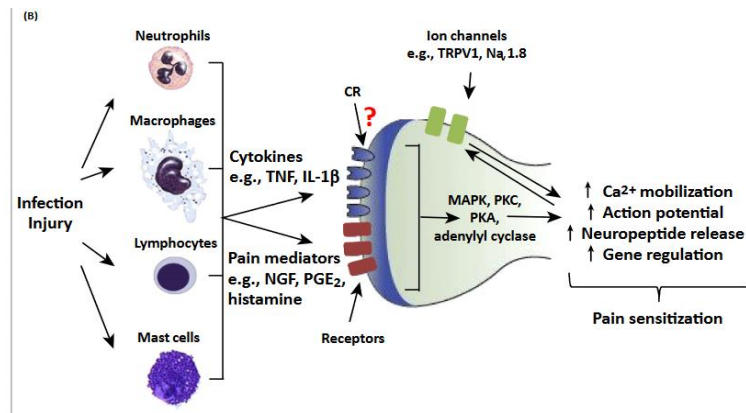
neurotrophin, seperti faktor pertumbuhan saraf (NGF). Melalui pensinyalan klasik dan alternatif downstream gp130, IL-6 meningkatkan diferensiasi neuron, pematangan, fungsi dan proses regeneratif IL-6 muncul sebagai sinyal komunikator kunci untuk interaksi neuroimun dalam sistem saraf dan melalui tindakan pleiotropiknya sangat penting dalam kesehatan dan penyakit. IL-6 berperan dalam respons inflamasi. Proinflamasi IL-6 menginduksi hipersensitivitas mekanik dan termal. Hal ini karena kepekaan nosiseptor terhadap rangsangan mekanik dan termal yang dimediasi oleh aktivasi kinase dan regulasi selanjutnya dari saluran ion atau faktor inisiasi terjemahan eukariotik. Perubahan berturut-turut dari fungsi nosiseptor menetralkan protein gp130 (sgp130) yang larut mencegah IL-6 diinduksi kepekaan nosiseptor.²¹

2.4.2 Peran IL-6 pada mekanisme nyeri

IL-6 secara umum berperan pada mekanisme nyeri dan hipersensitivitas berhubungan dengan peradangan dan neuropatik dengan berinteraksi tidak hanya dengan sel imun dan sel glia tetapi juga neuron di sepanjang jalur nyeri.²² Berbagai model patologis nyeri berkaitan dengan IL-6 menunjukkan bahwa peningkatan tingkat ekspresi IL-6, IL-6R, dan gp130 di sumsum tulang belakang dan ganglia akar punggung (DRG). IL-6 berhubungan dengan plastisitas nosiseptif dengan meningkatkan terjemahan dalam neuron sensorik. IL-6 yang mempengaruhi kepekaan nosiseptor dan kepekaan sentral.²³

Secara umum, defisiensi IL-6 menyebabkan gangguan sensorik, dan mempengaruhi fungsi neuron aferen primer. Hampir semua neuron sensorik mengekspresikan gp130 di membran sel badan sel tetapi juga di sepanjang akson perifer serta prosesus sentral dan dengan demikian dapat bereaksi terhadap pelepasan IL-6 dari sel Schwann dan makrofag yang menyerang. IL-6 merupakan stimulan untuk aferen otot mekanosensitif ambang rendah dan menginduksi hiperalgesia mekanik otot pada tikus. IL-6 mengatur arus kalsium tegangan tipe-T sehingga menginduksi hipereksitabilitas nosiseptor dan menginduksi sensitisasi panas yang cepat dari nosiseptor aferen primer dengan memodulasi fungsi dan ekspresi saluran transduser panas seperti TRPV1. Dengan meningkatkan rangsangan, eksitasi, saluran kalsium berpintu tegangan, dan menginduksi sensitisasi nosiseptor melalui modulasi akut saluran ion, IL-6 bekerja pada neuron sensorik primer untuk memulai dan mempertahankan efek pro-algesik. IL-6 mempengaruhi sirkuit tulang belakang untuk nyeri. Di daerah supraspinal jalur nyeri

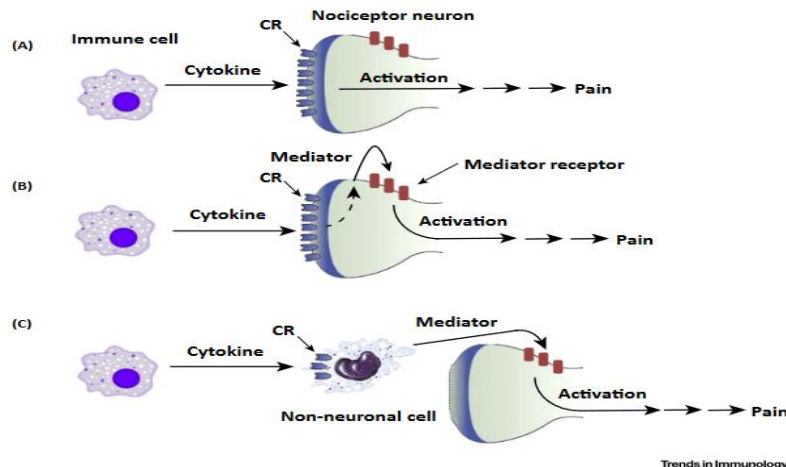
peran IL-6 menjadi lebih kompleks. Beberapa area kortikal seperti korteks cingulate menunjukkan peningkatan ekspresi dan sekresi IL-6, sedangkan kadar IL-6 di korteks prefrontal serta amigdala tidak berubah atau menurun setelah lesi saraf dan perubahan diferensial yang menunjukkan peningkatan persepsi nyeri tetapi dapat juga berkaitan dengan komorbiditas depresi.²²



Gambar 6. Sistem kekebalan tubuh dan aktivasi nosiseptor

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

Pada Gambar 6, setelah cedera atau infeksi, mediator, seperti sitokin kekebalan tubuh, faktor pertumbuhan saraf (NGF), prostaglandin E₂ (PGE₂) dan histamin, dilepaskan secara lokal oleh sel-sel kekebalan atau yang berasal dari darah. Terminal perifer dari nosiseptor mengekspresikan beberapa reseptor untuk mediator ini yang ketika terlibat mengaktifkan kaskade pensinyalan yang mengarah ke perubahan aktivitas saraf, serta dalam profil transkripsi dan dalam penurunan ambang aktivasi untuk reseptor neuronal kunci, seperti TRPV1 dan Nav 1.8. Neuropeptida yang dilepaskan pada gilirannya dapat berpotensi memodulasi respons inflamasi. Interaksi mediator-neuron yang serupa juga dapat terjadi di ganglion akar dorsal (DRG) dan sumsum tulang belakang, dan sebaliknya. Sitokin kekebalan tulang belakang dapat mempengaruhi patologi perifer dengan memodifikasi sistem neuron eferen yang bekerja pada jaringan perifer.²⁴ Sitokin termasuk TNF dan interleukinon berperan penting dalam efek pro-inflamasi yang kuat yang menyebabkan hiperalgesia, serta dalam berinteraksi sinergis setelah kontak dengan NGF.²⁵



Gambar 7. Sitokin Kekebalan tubuh dan aktivasi nosiseptor dalam nyeri
Dikutip dari: Cook AD, Christensen AD, Tewari D, McMahon SB, Hamilton JA. Immune cytokines and their receptors in inflammatory pain. Trends Immunol. 2018;39(3):240–255.

Pada Gambar 7 menjelaskan skema mekanisme langsung atau tidak langsung untuk aktivasi nosiseptor yang dimediasi sitokin terhadap nyeri. (A) Aktivasi langsung neuron oleh sitokin dengan reseptornya (CR) pada neuron. (B) Adapun (A) tetapi mediator yang diturunkan dari neuron endogen diperlukan untuk mengaktifkan nosiseptor melalui mekanisme autokrin atau parakrin. (C) Tindakan tidak langsung melalui mediator dari sel non-neuronal tetangga yang diaktifkan sitokin. Jika CR diekspresikan pada neuron, maka kombinasi (A) dan (C) dapat terjadi, yaitu, sitokin dapat bertindak pada neuron baik secara langsung (A) dan tidak langsung melalui mediator lain yang dihasilkan seperti pada (C).²⁴

2.4.3 Kadar IL-6 pada nyeri pasca torakotomi

Pada penelitian Esme *et al.* menyatakan bahwa kadar CRP serum, IL-6, dan TNF- α meningkat secara signifikan pada jam ke-3 pasca torakotomi. Kadar IL-6 dan CRP secara signifikan lebih rendah pada kelompok yang diberi flurbiprofen dibandingkan kelompok kontrol pada hari yang sama. Skala analog visual secara signifikan lebih rendah pada kelompok flurbiprofen pada jam ke-6, ke-12, ke-48, ke-72, dan ke-96 pasca operasi. Analgesia dengan obat anti inflamasi dapat berkontribusi pada pelemahan respon inflamasi pasca operasi dan mencegah nyeri pasca operasi pada pasien yang menjalani torakotomi. Banyak penelitian yang melaporkan bahwa konsentrasi IL-6 pada hari pertama pasca operasi setelah reseksi paru lebih dari 100 pg/ml.²⁶

Pada penelitian Zhai *et al.* meneliti pengaruh bedah torakoskopi berbantuan video (VATS) terhadap indikator stres nyeri oksida nitrat (NO), interleukin-1 β (IL-1 β) dan IL-6 dalam pengobatan tumor mediastinum pada anak-anak. Kadar NO, IL-1 β dan IL-6 lebih rendah pada kelompok VATS dibandingkan pada kelompok kontrol pada 12 jam dan 24 jam setelah operasi. Skor skala analog visual (VAS) pada kelompok VATS lebih rendah dibandingkan pada kelompok kontrol pada jam ke-12 pasca operasi.²⁷ Pada penelitian Fiorelli *et al.* pada 58 pasien menjalani torakotomi posterolateral yang menerima *transcutaneous electrical nerve stimulation* (TENS) mempunyai kadar IL-6 serum, IL-10 dan TNF- α yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan pada kelompok kontrol. Skor VAS pada kelompok TENS secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol.²⁸

NO, IL-1 β , dan IL-6 secara klinis merupakan indikator umum untuk stres nyeri inflamasi, terutama karena indikator tersebut dapat mencerminkan kontraksi dan relaksasi otot polos selama respons inflamasi dengan lebih baik. Ketika kadar mediator inflamasi tersebut melebihi jumlah tertentu akan merangsang otot untuk berkontraksi dan refleksi, serta mencerminkan rasa sakit. Dengan demikian, trauma pasca pembedahan menyebabkan stres pada tubuh di antaranya peningkatan kadar oksida nitrat (NO), interleukin-1 β (IL-1 β) dan IL-6 mengaktifkan fagositosis fagosit dan granulosit, sehingga merangsang peradangan.²⁷

2.5 Bupivacaine

2.5.1 Pengertian dan fungsi bupivacaine

Bupivacain merupakan obat anestesi regional dengan kerja panjang yang sudah terbukti, seperti obat anestesi golongan amida lainnya, dapat menyebabkan kardi toksisitas jika digunakan dalam konsentrasi tinggi atau jika diberikan secara tidak sengaja secara intravaskular.³⁶ Bupivacaine adalah anestesi lokal yang kuat dengan karakteristik unik dari kelompok amida anestesi lokal. Anestesi lokal digunakan dalam anestesi regional, anestesi epidural, anestesi spinal, dan infiltrasi lokal. Anestesi lokal umumnya memblokir pembentukan potensial aksi dalam sel saraf dengan meningkatkan ambang eksitasi listrik.³⁷ Bupivacaine milik keluarga amida, dan strukturnya mirip dengan lidokain. Bupivacaine adalah agen kuat yang mampu menghasilkan anestesi

berkepanjangan. Durasi kerjanya yang panjang ditambah kecenderungannya untuk memberikan lebih banyak blok sensorik daripada blok motorik telah membuatnya menjadi obat yang populer untuk memberikan analgesia yang berkepanjangan selama persalinan atau selama periode pasca operasi. Bupivakain, seperti lidokain, dapat digunakan untuk anestesi infiltrasi.³⁸ Bupivacaine memiliki onset lambat tetapi durasi kerja yang lama. Oleh karena itu berguna intraoperatif untuk pasien di bawah anestesi umum, untuk mengurangi stimulasi saraf trigeminal yang dapat menyebabkan aritmia, dan memberikan kontrol nyeri berkepanjangan pasca operasi.³⁹

2.5.2 Indikasi dan kontraindikasi bupivacaine

Bupivacaine adalah anestesi lokal yang diindikasikan pada anestesi kaudal, epidural, dan spinal dan banyak digunakan secara klinis untuk mengatasi nyeri akut dan kronis.⁴⁰ Kontraindikasi bupivacaine meliputi hipersensitivitas terhadap obat atau komponennya, hipersensitivitas terhadap anestesi amida, infeksi di tempat suntikan, blok paraserviks obstetri, anestesi obstetrik menggunakan konsentrasi 0,75%, anestesi regional intravena, dan infus kontinu intraartikular. Dokter harus berhati-hati pada pasien dengan hipersensitivitas terhadap sulfit, gangguan hati (hati membersihkan amida), gangguan ginjal, gangguan fungsi jantung, blok jantung, hipovolemia, hipotensi, dan pasien lanjut usia, lemah, atau sakit akut.³⁷

2.5.3 Mekanisme aksi bupivacaine

Semua anestesi lokal mengandung tiga komponen struktural: cincin aromatik, gugus penghubung yang merupakan ester (prokain) atau amida (bupivacaine), dan gugus amina yang dapat terionisasi. Selain itu, semua anestesi lokal memiliki dua sifat kimia yang menentukan aktivitasnya yaitu kelarutan lipid dan konstanta ionisasi (pKa). Kelarutan lipid menentukan potensi, durasi aksi, dan pengikatan plasma-protein anestesi lokal. Anestesi lokal memasuki serabut saraf sebagai basa bebas netral. Bentuk terionisasi dan bentuk kationik memblokir konduksi melalui interaksinya pada permukaan dalam saluran Na⁺. Selain itu, LA dengan pKa yang lebih rendah memiliki onset aksi yang lebih cepat, yang berarti lebih banyak terdapat dalam bentuk tidak bermuatan, yang membuat difusi lebih cepat ke sisi sitoplasma saluran Na⁺. Saluran Na⁺ adalah protein membran yang menyebarkan potensial aksi di akson, dendrit, dan jaringan otot. Subunit alfa, tempat konduksi ion, dan pengikatan anestesi lokal memiliki empat domain serupa,

masing-masing dengan enam segmen rentang membran alfa-heliks. Permukaan luar subunit alfa sangat terglykosilasi, yang memungkinkan saluran untuk mengarahkan dengan benar di dalam membran sitoplasma. Berbeda dengan anestesi lokal, toksin kalajengking dan tetrodotoksin memiliki tempat pengikatan pada permukaan ekstraseluler saluran Na^+ . Konduksi impuls saraf melalui pembentukan potensial aksi di sepanjang akson.³⁷

Hasil anestesi lokal ketika LA mengikat saluran Na^+ dan menghambat permeabilitas Na^+ yang diperlukan untuk potensial aksi. Anestesi lokal secara selektif menghambat saluran Na^+ voltage-gated terbuka. Blokade saluran Na^+ mengakibatkan penurunan atau penghilangan konduksi pada otot polos pembuluh darah, yang menyebabkan relaksasi. Di jantung, aksi tersebut menyebabkan penurunan aktivitas alat pacu jantung dan perpanjangan periode refraktori. Tindakan tersebut unik untuk bupivacaine karena penurunan laju disosiasi dari saluran natrium yang tersumbat, yang menyebabkan perpanjangan laju depolarisasi maksimal (V_{max}) dan potensi aritmia ventrikel. Anestesi lokal juga mengikat reseptor beta-adrenergik dan menghambat pembentukan cAMP yang terstimulasi epinefrin, yang dapat menjelaskan refraktori toksisitas CV bupivacaine terhadap pedoman resusitasi standar. Dalam sistem saraf pusat (SSP), anestesi lokal dapat menyebabkan peningkatan rangsangan, diikuti oleh depresinya. Jaringan saraf memiliki kerentanan berbeda terhadap anestesi lokal. Arus depolarisasi dalam saraf bergerak di sepanjang nodus Ranvier, dan 2 hingga 3 nodus harus diblokir untuk mengganggu konduksi neuron sepenuhnya. Serat yang lebih kecil memiliki jarak internodal yang lebih kecil dan, oleh karena itu, lebih cepat tersumbat oleh anestesi lokal.³⁷

2.5.4 Farmakologi bupivacaine

Bupivacaine ditawarkan dalam tiga konsentrasi berbeda: 0,25%, 0,5%, dan 0,75%. Administrasi dilakukan dengan infiltrasi lokal (analgesia pasca-bedah), blok saraf perifer (gigi atau prosedur bedah kecil lainnya, operasi ortopedi), anestesi spinal (disuntikkan ke dalam CSF untuk menghasilkan anestesi untuk operasi ortopedi, operasi perut, atau sesar), epidural anestesi/analgesia untuk nyeri persalinan, dan blok kaudal (anestesi dan analgesia di bawah umbilikus, biasanya untuk bedah anak).⁴¹ Bupivacaine mengikat

protein plasma dan memiliki waktu paruh plasma 1,5–5,5 jam. Bupivacaine sebagian besar dimetabolisme di hati. Dosis maksimum adalah 2,5 mg/kg.³⁹

Laporan kasus tahun 2018 merekomendasikan strategi penggunaan 40 mL bupivacain 0,25% untuk menghindari toksisitas sistemik anestesi lokal, namun hal ini berbeda dengan laporan lain yang menganjurkan volume yang lebih kecil dengan konsentrasi yang lebih tinggi. Meskipun demikian, konsensus mengenai volume dan konsentrasi anestesi lokal yang optimal masih kurang. Selain itu, panduan dosis berdasarkan berat badan telah disarankan untuk memaksimalkan efek analgesik namun mengurangi risiko hasil yang merugikan. Dalam kasus multi trauma, beberapa blok regional dapat dipertimbangkan. Misalnya saja jika terjadi patah tulang leher femur yang bertepatan. Hal ini menyoroti pentingnya menetapkan dosis dan volume pemuatan minimum yang optimal untuk blok-blok ini.⁴²

2.5.5 Efek samping bupivacaine

Dosis bupivacaine tergantung pada prosedur, vaskularisasi jaringan, area, jumlah segmen yang tersumbat, kedalaman atau durasi anestesi yang dibutuhkan, dan kondisi fisik pasien. Bupivacaine dapat berinteraksi dengan obat ergot yang digunakan untuk sakit kepala migrain, pengencer darah, antidepresan, atau inhibitor oksidase monoamine. Reaksi imunologi terhadap anestesi lokal jarang terjadi. Reaksi alergi terhadap anestesi lokal tipe amida bebas pengawet jarang terjadi dan biasanya tidak dilaporkan. Respons anafilaksis yang sebenarnya muncul lebih umum dengan anestesi lokal atau pengawet ester; Reaksi anestesi lokal yang mengandung epinefrin sering salah didiagnosis sebagai reaksi alergi. Pasien juga dapat bereaksi terhadap pengawet seperti methylparaben, yang disertakan dengan anestesi lokal.³⁷ Beberapa efek samping bupivacaine yang lebih umum meliputi mual, muntah, menggigil atau menggigil, sakit kepala, nyeri punggung, pusing, disfungsi seksual, kegelisahan, kecemasan, vertigo, tinitus, penglihatan kabur, tremor yang dapat mendahului efek samping yang lebih parah seperti kejang, sentakan mioklonik, koma, dan kolaps kardiovaskular.⁴³

Peningkatan kadar serum bupivacain dapat menyebabkan toksisitas jantung sehingga menyebabkan aritmia ventrikel berat dan depresi miokard.³⁸ Bupivacaine dinyatakan yang paling kardiotosik dari anestesi lokal efek kardiotosik ditingkatkan oleh hipoksia, hiperkapnia, asidosis, dan hiperkalemia. Bupivacaine menghambat

konduktivitas dan kontraktilitas jantung, dan dapat menyebabkan fibrilasi ventrikel. Bupivacaine oleh karena itu tidak boleh digunakan untuk pasien dengan penyakit jantung.³⁹

2.5.6 Penggunaan *erector spinae plane* (ESP) block bupivacain

Maximos *et al.* melakukan penelitian penggunaan blok ESP dan *pectointercostal fascial* (PIFB) dengan bupivakain 2 mg/kg dengan epinefrin 5 µg/mL. Cmax bupivakain total dan bebas yang diamati setelah ESPB dan PIFB dengan bupivakain lima hingga dua puluh kali lebih rendah daripada tingkat yang dianggap toksik dalam literatur (4 µg/mL bupivacaine plasma arteri).⁴⁴ Pada penelitian Ozunal *et al.* melakukan penelitian bahwa pada akhir operasi, dengan anestesi umum, 20 mL bupivakain 0,25% digunakan secara berurutan untuk melakukan blok ESP bilateral yang dipandu USG pada tingkat T9, menggunakan teknik out-of-plane. Konsentrasi puncak rata-rata bupivakain plasma diamati pada jarak 30m (0,022±0,010 mg/ml). Konsentrasi tertinggi adalah 0,041mg/ml pada jarak 60m. Dengan demikian, 20 mL bupivakain 0,25% untuk blok ESP pada tingkat dada bagian bawah menawarkan farmakokinetik yang aman.⁴⁵

Pada penelitian Zengin *et al.* membandingkan efikasi analgesik bupivacaine dalam volume berbeda terhadap blok ESP pada pasien yang menjalani torakotomi menggunakan 30 ml 0,25% bupivacaine (Grup-1) atau 20 ml 0,25% bupivacaine (Grup-2) sesuai dengan protokol analgesia. Skor nyeri pada jam ke-1, 2, 4, 8, 16, 24 dan 48 secara statistik lebih tinggi secara signifikan pada kelompok 20 ml dibandingkan kelompok 30 ml. Konsumsi morfin, dan penggunaan analgesik tambahan ditemukan secara signifikan lebih tinggi secara statistik pada kelompok 20 ml dibandingkan kelompok 30 ml. Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antar kelompok dalam hal efek samping. Dengan demikian, blok ESP yang diaplikasikan dengan anestesi lokal 20 ml dan 30 ml sebelum insisi bedah pada pasien torakotomi menunjukkan bahwa penggunaan anestesi lokal 30 ml memberikan analgesia yang lebih efektif. Selain itu, tingkat efek samping yang serupa menunjukkan bahwa 30 ml anestesi lokal dapat digunakan dengan aman.⁴⁶

Anestesi lokal yang disuntikkan ke bidang fascia harus mencapai target saraf untuk menciptakan blok yang efektif. Daerah dimana blok ESP diterapkan adalah bagian dari fascia torakolumbalis dan fascia ini terdiri dari fascia aponeurotik yang lebih tebal. Setelah

injeksi anestesi lokal, disimpan di area tersebut, karena struktur pembuluh darah di bagian ini lebih terbatas. Namun, anestesi lokal dapat menyebar atau mempengaruhi area tersebut melalui struktur pembuluh darah dan saraf yang melubangi fasia. Laju penyerapan anestesi lokal cepat di daerah paravertebral dan interkostal dengan struktur vaskular yang tinggi. Blok selubung rektus dan blok bidang perut transversus, diamati bahwa konsentrasi puncak plasma anestesi lokal dicapai dalam waktu yang lebih lama setelah blok rektus, dan dinyatakan bahwa situasi tersebut berhubungan dengan fasia aponeurotik pada blok rektus. struktur fasia di area di mana blok selubung rektus diterapkan.⁴⁶

Park *et al.* membandingkan efikasi konsentrasi anestesi blok ESP yang berbeda dalam pengendalian nyeri pada pasien dengan kolekistektomi laparoskopi.

Blok ESP diberikan menggunakan bupivakain 0,375% pada kelompok 1 dan 0,25% pada kelompok 2. Konsumsi tramadol pada 12 jam pertama, 12 jam kedua, dan total 24 jam menunjukkan hasil yang sama antar kelompok. Perbedaan antara skor skala penilaian numerik pasca operasi (NRS) saat istirahat tidak berbeda secara signifikan. Skor NRS pasca operasi berdasarkan pergerakan tubuh tidak berbeda secara statistik antara kedua kelompok, kecuali pada jam ke-12. Rata-rata kebutuhan fentanil intraoperatif dan pascaoperasi di PACU serupa. Konsentrasi anestesi lokal yang rendah mempunyai efek yang lebih positif dibandingkan konsentrasi tinggi. Blok ESP bilateral setelah LC memberikan analgesia yang lebih efektif dibandingkan blok ESP unilateral namun memerlukan volume lebih banyak karena pengobatan dua sisi, yang dapat menyebabkan toksisitas sistemik. Penggunaan anestesi lokal dengan konsentrasi lebih rendah dapat mengurangi risiko toksisitas sistemik dan potensi komplikasi anestesi lokal.⁴⁷

2.6 Ropivacain

2.6.1 Indikasi dan kontraindikasi ropivacaine

Ropivacaine adalah anestesi regional jangka panjang yang secara struktural terkait dengan bupivacaine. Ropivacaine adalah S(-)-enansiomer murni, tidak seperti Bupivakain, yang merupakan rasemat, dikembangkan dengan tujuan mengurangi potensi toksisitas dan meningkatkan profil blok sensorik dan motorik relatif.³⁶ Ropivacaine disetujui FDA untuk anestesi bedah dan manajemen nyeri akut. Ropivacaine digunakan

dalam blok epidural untuk pembedahan seperti operasi caesar. Ropivacaine juga digunakan pada blok saraf utama dan infiltrasi lokal. Dalam penatalaksanaan nyeri akut, ropivacaine digunakan dalam bentuk epidural (infus kontinu atau bolus intermiten) untuk mengendalikan nyeri pasca operasi atau persalinan. Ropivacaine juga terbukti efektif untuk migrain parah yang sulit disembuhkan melalui inaktivasi trigger point. Satu-satunya kontraindikasi absolut terhadap ropivacaine adalah untuk pasien yang diketahui hipersensitif terhadap ropivacaine atau anestesi lokal tipe amide.⁴⁸

2.6.2 Mekanisme aksi ropivacaine

Ropivacaine menyebabkan penghambatan masuknya ion natrium secara reversibel, dan dengan demikian menghambat konduksi impuls di serabut saraf. Tindakan ini diperkuat oleh penghambatan saluran kalium yang bergantung pada dosis. Ropivacaine kurang lipofilik dibandingkan bupivacaine dan kecil kemungkinannya untuk menembus serat motorik besar bermielin. Oleh karena itu, ropivacaine mempunyai tindakan selektif pada saraf A δ dan C yang menghantarkan rasa sakit, bukan pada serabut A β , yang terlibat dalam fungsi motorik.³⁶

Pada tingkat ujung saraf dan bidang reseptif di kulit, anestesi lokal mengganggu aktivasi nosiseptor dengan memblokir saluran natrium berpintu tegangan. Mekanisme ini terutama bertanggung jawab atas pengurangan sensasi nyeri akut. Oleh karena itu ini mewakili efek analgesik khas anestesi lokal pada sistem saraf tepi. Dalam kondisi fisiologis, aktivasi nosiseptor menyebabkan eritema di sekitar cedera, yang juga disebut flare. Reaksi ini disebabkan oleh nosiseptor yang tidak sensitif terhadap mekanisme yang memicu pelepasan neuropeptida vasoaktif (bradikinin, peptida terkait gen kalsitonin, zat P) di ujung saraf ('peradangan neurogenik') ketika diaktifkan. Berkurangnya respon flare dengan adanya anestesi lokal adalah melemahnya respon vaskular terhadap bradikinin dan substansi P tidak hanya ketika diterapkan secara lokal, tetapi juga ketika diterapkan secara sistemik pada konsentrasi dosis rendah. Selain itu, anestesi lokal cenderung menyebabkan vasokonstriksi yang harus dipertimbangkan ketika menafsirkan respon flare. Dipostulasikan bahwa derajat vasokonstriksi bergantung pada stereoselektivitas anestesi lokal dan, oleh karena itu, S-enansiomer seperti ropivacaine dapat memiliki efek yang lebih nyata dibandingkan anestesi lokal lainnya. Kemungkinan efek perifer lain yang diamati adalah berkurangnya perkembangan allodynia. Anestesi lokal dosis rendah dapat

menghambat aliran informasi (jumlah potensial aksi) menuju sistem saraf pusat, terutama pada saraf neuropatik sehingga lebih sedikit neurotransmitter yang dilepaskan di ujung sentral sumsum tulang belakang, dan aktivitas nosiseptif di tanduk dorsal akan menurun. Berkurangnya aktivitas di tanduk dorsal menyebabkan penurunan 'hiperalgesia sekunder atau allodynia pada ujung perifer nosiseptor di jaringan sekitar bidang reseptif.⁴⁹

Ropivacaine juga memodulasi jalur nyeri pada tingkat pusat. S-ropivacaine memiliki efek yang lebih besar pada penghambatan reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA) dibandingkan dengan anestesi lokal lainnya. Ropivacaine sistemik tidak mencegah hiperalgesia mekanis dibandingkan dengan ropivacaine yang diaplikasikan secara lokal tanpa memberikan penjelasan yang memuaskan mengenai mekanisme yang mendasarinya. Tidak ada hipotesis yang jelas mengapa ropivacaine akan bertindak berbeda dengan penghambat saluran natrium lainnya dalam hal mekanisme sentral.⁴⁹

2.6.3 Farmakologi ropivacaine

Ropivacaine kurang lipofilik dibandingkan bupivacaine dan, bersama dengan sifat stereoselektifnya membuat ropivacaine memiliki ambang batas kardi toksisitas dan toksisitas SSP yang jauh lebih tinggi dibandingkan bupivacaine. Lipofilisitas yang lebih rendah dari ropivacaine versus bupivacaine berkorelasi dengan efek kardiodepresan yang lebih rendah dari kedua isomer ropivacaine dibandingkan isomer bupivacaine. Ropivacaine telah terbukti menghambat agregasi trombosit dalam plasma pada konsentrasi 3,75 dan 1,88 mg/mL yang sesuai dengan konsentrasi yang dapat terjadi di ruang epidural selama infus. Ropivokain 0,2% mungkin sebanding dengan dosis anestesi lokal yang lebih tinggi, sekaligus secara teoritis menurunkan risiko toksisitas anestesi lokal.⁴²

Konsentrasi plasma ropivacaine bergantung pada dosis total yang diberikan dan rute pemberian, serta kondisi hemodinamik dan peredaran darah pasien serta vaskularisasi di tempat pemberian. Ketika ropivacaine diberikan secara intravena pada subjek, farmakokinetiknya linier dan dosisnya proporsional hingga 80 mg. Penyerapan ropivacaine 150 mg dari ruang epidural bersifat lengkap dan bifasik. Waktu paruh rata-rata fase awal adalah sekitar 14 menit, diikuti oleh fase yang lebih lambat dengan rata-rata penyerapan $t_{1/2}$ sekitar 4,2 jam. Ropivacaine terikat pada protein plasma sebanyak 94%, terutama pada glikoprotein asam. Peningkatan konsentrasi plasma total selama

infus ropivacaine epidural terus menerus disebabkan oleh peningkatan derajat pengikatan protein dan selanjutnya penurunan pembersihan ropivacaine. Ropivacaine dimetabolisme secara luas di hati. Ropivacaine memiliki waktu paruh terminal masing-masing $1,8 \pm 0,7$ jam dan $4,2 \pm 1,0$ jam setelah pemberian intravena dan epidural.³⁶

2.6.4 Efek samping ropivacaine

Ropivacaine umumnya ditoleransi dengan baik terlepas dari rute pemberiannya. Uji klinis terkontrol, efek samping terjadi pada $\geq 5\%$ pasien yang menerima ropivacaine 0,125-1% melalui berbagai jalur pemberian untuk pembedahan, persalinan, operasi caesar, manajemen nyeri pasca operasi, blok saraf tepi atau infiltrasi lokal. Efek samping ropivacaine meliputi hipotensi, mual, muntah, bradikardia, dan sakit kepala. Kejadian ini merupakan konsekuensi dari blok saraf dan terjadi dengan kejadian serupa pada pasien yang menerima bupivacaine 0,25–0,75% untuk indikasi yang sama (masing-masing 29%, 14%, 6%, 5%, dan 5%). Pemberian ropivacaine secara epidural untuk pembedahan umumnya menghasilkan efek samping yang bergantung pada dosis, serupa dengan yang diamati dengan bupivacaine dengan dosis yang sama. Insiden gejala kardiovaskular yang diinduksi ropivacaine mungkin berkaitan dengan usia. Kejadian kardiovaskular juga berhubungan dengan toksisitas akibat injeksi IV mendadak atau penyerapan masif dari blok saraf perifer.³⁶

2.6.5 Penggunaan *erector spinae plane* (ESP) block ropivacaine terhadap skor nyeri, kebutuhan analgesik dan kadar IL-6

Pada penelitian Guo *et al.*, blok ESP ropivacaine meningkatkan analgesia pasca operasi dan secara signifikan meningkatkan kualitas pemulihan setelah operasi lobektomi torakoskopik berbantuan video (VATLS). Blok saraf ropivacaine 30 mL 0,5% dapat secara efektif mempertahankan analgesia efektif selama 4-8 jam.⁵⁰ Pada penelitian Jian *et al.* pasien diberikan dexmedetomidine ($0,5 \mu\text{g/kg}$) dikombinasikan dengan 30 mL ropivacaine 0,33% atau 20 mL ropivacaine 0,5%, masing-masing, setengah jam sebelum induksi anestesi umum. Dexmedetomidine dikombinasikan dengan ropivacaine 0,5% untuk blok ESP lebih baik dibandingkan ropivacaine 0,33% untuk analgesia keseluruhan dan rehabilitasi pasca operasi pasien yang menjalani reseksi irisan torakoskopik.⁵¹ Blok ESP ropivacaine 0,2-0,5% adalah konsentrasi obat yang umum digunakan untuk blok

saraf perifer dalam anestesi klinis. Efek ropivacaine 0,5% secara signifikan lebih cepat dan bertahan lebih lama dibandingkan dengan ropivacaine 0,33%.⁵¹

Pada Chung *et al.* bertujuan untuk mengetahui konsentrasi ropivacaine yang optimal untuk blok ESP pada pasien yang menjalani bedah torakoskopi berbantuan video (VATS). Tiga konsentrasi ropivacaine yang berbeda sebagai anestesi lokal yaitu 0,189% (G1), 0,375% (G2), dan 0,556% (G3). Konsentrasi ropivacaine optimal yang direkomendasikan untuk blok ESP adalah 0,375%, yang efektif dalam mengendalikan nyeri dan mengurangi kebutuhan opioid intraoperatif dengan efek samping minimal seperti hipotensi. Konsentrasi ropivacaine yang lebih tinggi akan memungkinkan difusi yang lebih baik ke dalam ruang paravertebral, dengan efek analgesik yang lebih baik. Sebaliknya, konsentrasi yang lebih rendah memiliki keuntungan dalam menghindari toksisitas sistemik ropivacaine.³⁵

Pada penelitian Poonkuzhali *et al.*, blok ESP injeksi tunggal yang dipandu USG menggunakan ropivacaine 0,4 mL/kg 0,2% memberikan analgesia pasca operasi yang adekuat, dan waktu pemberian analgesik penyelamat pertama lebih lama dibandingkan dengan pasien yang menjalani operasi dengan anestesi umum biasa. Blok ESP adalah teknik yang memiliki keunggulan besar dibandingkan teknik konvensional yang dilakukan dekat dengan neuraxis. Durasi analgesia sangat lama pada pasien yang menerima blok ESP, dan hanya menerima sedikit opioid.⁵²

2.7 Perbandingan Ropivacaine dan Bupivacaine terhadap Nyeri, Kebutuhan Analgesik dan Kadar IL-6

Ropivacaine memiliki potensi yang mirip dengan bupivacaine pada dosis yang lebih tinggi (misalnya, dosis yang diperlukan untuk blok saraf perifer untuk anestesi bedah), ropivacaine kurang efikasinya dibandingkan bupivacaine dan levobupivacaine pada dosis yang lebih rendah, seperti yang digunakan untuk analgesia epidural atau intratekal.³⁶ Bupivacaine dan ropivacaine telah digunakan dalam blok ESP dalam banyak penelitian sebelumnya dan kedua anestesi lokal ini terbukti memberikan analgesia yang baik sehingga konsumsi opioid minimal pada periode pasca operasi. Namun hanya ada satu penelitian sebelumnya yang membandingkan kemanjuran kedua obat bupivacaine

dan ropivacaine dalam blok ESP pada pasien yang menjalani operasi tulang belakang lumbal.⁷

Sreedhar *et al.* membandingkan efikasi bupivacaine dan ropivacaine pada blok ESP bilateral dalam meredakan nyeri pasca operasi pada operasi tulang belakang lumbal. Terdapat perbedaan rerata skor VAS yang signifikan antara kelompok bupivacaine dan ropivacaine pada jam ke-4 dan pada jam ke-6 pasca operasi. Waktu rata-rata untuk menyelamatkan kebutuhan analgesik pertama secara signifikan lebih tinggi pada kelompok bupivacaine dibandingkan kelompok ropivacaine. Pasien pada kedua kelompok tetap stabil secara hemodinamik selama masa penelitian. Tidak ada perubahan signifikan dalam saturasi, perubahan Elektrokardiogram (EKG), mual dan muntah pasca operasi yang diamati pada kedua kelompok. Blok ESP dengan bupivacaine 0,25% memberikan efek analgesik pasca operasi yang lebih baik dan berkepanjangan dibandingkan ropivacaine 0,2% dengan stabilitas hemodinamik yang dapat diterima.⁷

Baik bupivakain maupun ropivakain termasuk dalam kelompok anestesi lokal golongan Amida, dan mampu menghasilkan anestesi berkepanjangan melalui infiltrasi perkutan, blok saraf perifer, dan blok saraf sentral. Karena berkurangnya potensi kardi toksisitas dan neurotoksisitas, ropivacaine lebih aman dibandingkan campuran rasemat, bupivacaine. Ropivacaine memiliki kelarutan lipid yang lebih rendah dibandingkan dengan bupivacaine, yang bertanggung jawab atas penetrasi yang lebih rendah ke dalam serat motorik bermielin sehingga blokade motorik lebih rendah dengan diferensiasi sensorik-motorik yang lebih besar.⁷

Pada penelitian Kotmire *et al.* meneliti perbandingan bupivacaine dan ropivacaine pada operasi ortopedi lutut dan bawah lutut elektif dengan blok subarachnoid. Pada kelompok A, pasien menerima 25 mL injeksi bupivakain 0,25% untuk masing-masing blok saraf femoralis dan blok saraf skiatik, dan pada kelompok B, pasien menerima 25 mL 0,25% injeksi ropivacaine masing-masing untuk blok saraf femoral dan blok saraf sciatic. Waktu untuk penyelamatan analgesia pertama pada kelompok A adalah 718,2 menit dan pada kelompok B adalah 652,1 menit yang signifikan secara statistik. Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik pada skor VAS pada setiap interval waktu pasca operasi. Kedua obat tersebut memberikan pereda nyeri pasca operasi yang efektif.

Semua ahli bedah dan pasien setuju dengan analgesia, terbukti dengan skor kepuasan pasien yang baik. Rata-rata skor kepuasan ahli bedah adalah 7 pada setiap kelompok. Bupivacaine memberikan durasi analgesia pasca operasi yang lebih lama dibandingkan ropivacaine. Bupivacaine dan ropivacaine mempunyai kualitas analgesia yang sebanding. Ropivacaine sebagai obat yang lebih stabil terhadap jantung dapat digunakan secara efektif sebagai alternatif pengganti bupivacaine untuk blok saraf femoroscatic dalam beberapa situasi klinis.⁸

Pada penelitian Dresner *et al.* diperoleh hasil bahwa skor pereda nyeri secara konsisten lebih baik pada kelompok ropivacaine, namun tidak mencapai signifikansi statistik.⁵³ Pada penelitian Sharma *et al.* penelitian terkait blok Transversus Abdominal Plane (TAP) yang dipandu USG antara kemanjuran analgesik Ropivacaine dan Bupivacaine menggunakan blok TAP yang dipandu USG..Pasien kelompok A menerima blok TAP yang dipandu USG dengan 20 ml Ropivacaine 0,5% dan kelompok B (n =50) menerima 20 ml Bupivacaine 0,25% di akhir. operasi. Durasi analgesia secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang menerima ropivacaine di blok TAP. Sebagian besar pasien mengalami pereda nyeri yang baik pada periode awal pasca operasi hingga 6 jam pada kedua kelompok.⁵⁴

Tingkat penyerapan sistemik bupivacaine yang lebih rendah dari ruang kaudal. Penggunaan bupivakain bahwa penyerapan dari ruang ekor lebih lambat dan menghasilkan konsentrasi plasma yang lebih rendah dibandingkan setelah blokade ilioinguinal-iliohypogastric. Tingkat penyerapan di berbagai tempat suntikan diketahui berhubungan langsung dengan aliran darah lokal dan berbanding terbalik dengan pengikatan jaringan lokal. Efek vasokonstriksi intrinsik dari ropivacaine dapat memperlambat penyerapannya dari tempat suntikan sementara, sebaliknya, efek vasodilatasi dari bupivacaine meningkatkan penyerapan. Penyerapan plasma lebih cepat dari area yang lebih vaskular, seperti ruang interkostal atau aksila, dibandingkan dengan ruang kaudal. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa, karena kelarutan lemaknya yang lebih tinggi, bupivakain diserap lebih intensif secara lokal ke dalam ruang kaudal, sehingga mencegah penyerapan sistemiknya. Injeksi ke ruang interkostal yang sempit ruang fasia dapat meningkatkan penyerapan sistemik dan sebagian menjelaskan konsentrasi plasma yang lebih tinggi dari ropivacaine dan bupivacaine dibandingkan

dengan injeksi ke dalam ruang ekor. Kesimpulannya, blokade ilioinguinal-iliohypogastric dengan 2 mg/kg bupivakain 0,5% menyebabkan penyerapan lebih cepat dan konsentrasi plasma lebih tinggi dibandingkan dengan dosis serupa ropivacaine 0,75%.⁵⁴ Selain itu, kecepatan penyerapan dan konsentrasi plasma puncak kedua obat lebih tinggi dibandingkan yang dilaporkan setelah blok ekor. Penelilitin lain melaporkan bahwa bupivacaine lebih cepat diserap dari tempat suntikan dan menyebabkan konsentrasi plasma lebih tinggi dibandingkan ropivacaine.